

(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 2024/034593 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/028864

(22) 国際出願日: 2023年8月8日(08.08.2023)

(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:

特願 2022-126815 2022年8月9日(09.08.2022) 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: 森川 貴裕 (MORIKAWA, Takahiro); 〒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). 今泉 智禎 (IMAIZUMI, Tomoyoshi); 〒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). 奥村 光晶 (OKUMURA, Mitsuaki); 〒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). 濱口 壽雄 (HAMAGUCHI, Hisao); 〒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). ▲今▼田 直 (IMADA,

Sunao); 〒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). 小金丸 陽平 (KOGANEMARU, Yohei); 〒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). 河南 英次 (KAWAMINAMI, Eiji); 〒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). 吉成 友博 (YOSHINARI, Tomohiro); 〒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). 倉本 和幸 (KURAMOTO, Kazuyuki); 〒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). 西園 慶浩 (NISHIZONO, Yoshihiro); 〒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,

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND FOR INDUCING DEGRADATION OF G12V MUTANT KRAS PROTEIN

(54) 発明の名称: G12V変異KRASタンパクの分解を誘導するための複素環化合物

(57) Abstract: Provided is a compound useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition for treating pancreatic cancer and/or lung cancer. The present inventors examined compounds useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition for treating pancreatic cancer and/or lung cancer and found that a heterocyclic compound represented by formula (I) has an excellent action for inducing the degradation of G12V mutant KRAS protein and an inhibitory activity on G12V mutant KRAS and can be used as a therapeutic agent for pancreatic cancer and/or lung cancer. The present invention has been completed on the basis of this finding. The heterocyclic compound of the present invention or a salt thereof can be used as a therapeutic agent for pancreatic cancer and/or lung cancer.

(57) 要約: 膵臓癌及び／又は肺癌の治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。本発明者らは、膵臓癌及び／又は肺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G12V変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、およびG12V変異KRAS阻害活性を有し、膵臓癌及び／又は肺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は、膵臓癌及び／又は肺癌の治療剤として使用しうる。

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))

## 明 細 書

発明の名称：

**G 1 2 V 変異 K R A S タンパクの分解を誘導するための複素環化合物**

### 技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、G12V変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、G12V変異KRAS阻害剤として有用であり、例えば膵臓癌及び／又は肺癌治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される複素環化合物に関する。

### 背景技術

[0002] 膵管腺癌が主である膵臓癌は、5年生存率が10%以下（CA Cancer J. Clin., 2016, 66, p.7-30）と非常に予後が悪い癌であり、世界中で年間46万人ほどが新たに症例として報告されている（CA Cancer J. Clin., 2018, 68, p.394-424）。膵臓癌の治療で最も有効な療法は外科的手術だが、早期発見が難しいために転移していることが多く、外科的手術による治療効果が期待できないことが多い。手術治療をしない場合は、化学療法や放射線療法となるが生存率は芳しくない。現在、FOLFIRINOX療法（5-FU、イリノテカンおよびオキサリプラチンの3種類の化学療法剤にレボホリナートを加えた多剤併用治療）が膵臓癌の標準療法として用いられているが、毒性が強いため、処方される患者はECOG Performance Statusが1以下に限られるなど、患者選択は慎重に行う必要がある（J. Clin. Oncol., 2018, 36, p.2545-2556）。分子標的治療薬としてはepidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害剤のエルロチニブがゲムシタビンとの併用療法で承認されているものの、全生存期間延長はゲムシタビン単独と比較して2週間程度であり、満足のいく治療効果は得られておらず、依然として有効性の高い治療薬が求められている（J. Clin. Oncol., 2007, 25, p.1960-1966）。

[0003] また、肺癌による死亡者数は最も多く、世界中で年間210万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 2020）。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, 2022）、ある病期までは手術療法が検討されるものの、そのステージ以降では手術の適応となることはあまりなく、化学療法や放射線療法が治療の主体となる。細胞形態学に基づき、腺癌および扁平上皮癌はNSCLCの最も一般的な型として分類される。これらの腫瘍の臨床経過は同様であるが、腺癌は肺の末梢局在により特徴付けられる。

[0004] 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）。

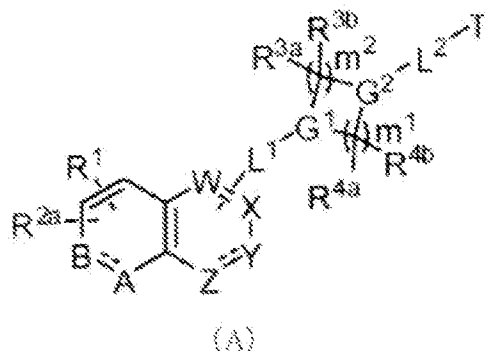
[0005] RAS遺伝子の突然変異によりアミノ酸置換が生じると、RASのGTPaseとしての機能低下やGAPに対する反応低下により恒常的な活性化状態となり、下流にシグナルを送り続ける。この過剰なシグナルが、発がんやがんの増殖亢進をもたらす。膵管腺癌は膵上皮内腫瘍性病変/pancreatic intraepithelial neoplasia（PanIN）において異形の弱い段階から強い段階を経て発生するとされており、KRAS遺伝子変異は初期段階のPanINですでに認められている。その後

腫瘍抑制遺伝子のINK4A、p53やSMAD4の異常が生じ、悪性化する（Nature Rev. Cancer, 2010, 10, p.683-695）。さらに、膵管腺癌の90%以上においてKRAS遺伝子に変異が認められており、中でもKRASエクソン2に位置するコドン12の点突然変異が大多数である（Cancer Cell 2017, 32, p.185-203）。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）。このことから、KRASは膵臓癌や肺腺癌の発がんや発展過程において、重要な役割を担っている。

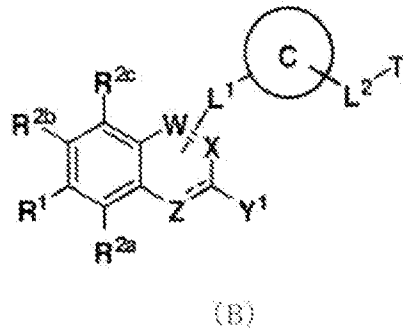
[0006] KRAS遺伝子変異としては、特にコドン12のグリシンがバリンに置換したKRAS G12V変異、アスパラギン酸に置換したKRAS G12D変異やシステインに置換したKRAS G12C変異等が知られている。近年G12C変異選択的な阻害剤が複数開発されており、その中でSotorasibが非小細胞肺癌の治療薬としてFDAから承認されている（Drugs, 2021, 81, p.1573-1579）。

[0007] 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公報参照）。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G12V変異が含まれているが、G12V変異KRASに対する作用については記載されていない。

[化1]



[化2]



[0008] また、特許文献9にpan-KRAS阻害剤が開示されている。

[0009] 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タンパク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。

[0010] 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。

[0011] 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10乃至特許文献22)。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0012] 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2022/132200号  
特許文献10：国際公開第2021/051034号  
特許文献11：国際公開第2022/087335号  
特許文献12：国際公開第2021/207172号  
特許文献13：国際公開第2022/111521号  
特許文献14：国際公開第2022/061348号  
特許文献15：国際公開第2022/148422号  
特許文献16：国際公開第2022/173032号  
特許文献17：国際公開第2022/228576号  
特許文献18：国際公開第2023/059609号  
特許文献19：国際公開第2023/077441号  
特許文献20：国際公開第2023/280026号  
特許文献21：中国特許出願公開第113956233号  
特許文献22：中国特許出願公開第115785199号

### 非特許文献

- [0013] 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

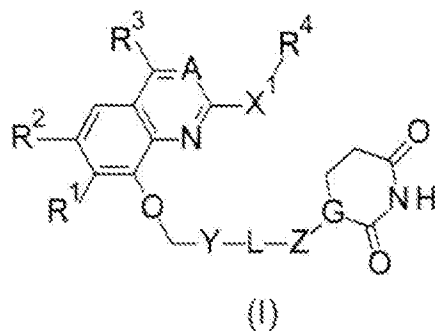
[0014] 医薬組成物、例えばG12V変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、G12V変異KRAS阻害剤として有用であり、膵臓癌及び／又は肺癌、特に、G12V変異KRAS陽性膵臓癌及び／又はG12V変異KRAS陽性肺癌の治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される複素環化合物を提供する。

### 課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、膵臓癌及び／又は肺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G12V変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、およびG12V変異KRAS阻害活性を有することを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、並びに、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に関する。

[化3]



（式中、

Aは、CR<sup>A</sup>、又はNであり、

$R^A$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

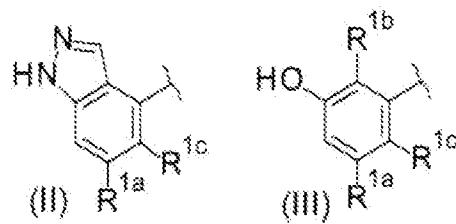
$X^1$ は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は $-NR^{X1}-$ であり、

$R^{X1}$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

若しくは、 $X^1$ が $-NR^{X1}-$ の場合、同一窒素原子上に存在する $R^{X1}$ と $R^4$ が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$R^1$ は、OHで置換されていてもよいナフチル、又は下記式 (II) 若しくは式 (III) であり、

[化4]



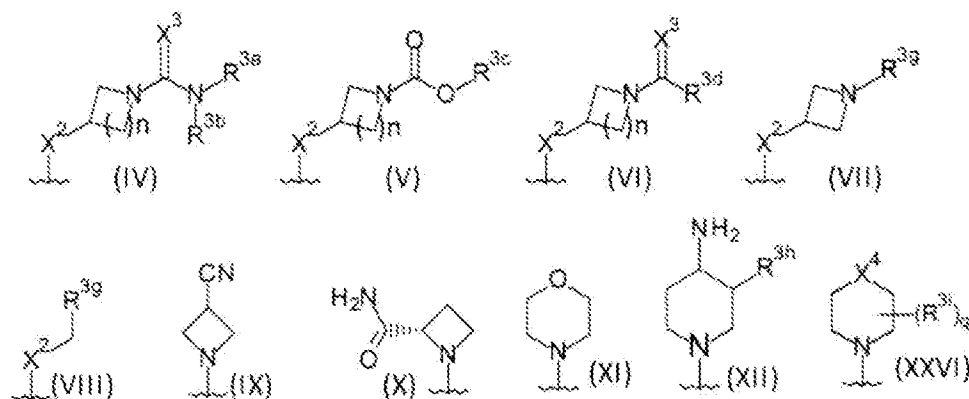
$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F又はClであり、

$R^{1c}$ は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

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

$R^3$ は、下記式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII) 及び式 (XXVI) からなる群から選択される基であり、

## [化5]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ； $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ； $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O$   
 $R^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択される基で置換  
 されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アル  
 キレン- $OR^{3f}$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-OR^{3f}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択さ  
 れる基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

$R^{3b}$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3c}$ 及び $R^{3d}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ； $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ； $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アル  
 キレン- $OR^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択される  
 基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-$   
 $C_{1-3}$ アルキレン- $OR^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-OR^{3f}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群か  
 ら選択される基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

$R^{3e}$ は、 $H$ 、 $F$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3f}$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、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員ヘテロアリール又は置換されて  
 いてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

$R^{3h}$ は、 $H$ 、 $F$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3i}$ は、同一又は互いに異なって、 $H$ 、 $OH$ 、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、  
 $-O$ -置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、 $-NH$ -置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキ

ル、-N-（置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル）<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、及びオキソからなる群から選択される基であり、若しくは、

同一炭素原子上に存在する2つの $R^{3i}$ が、隣接する当該炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有するスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O-（ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接する2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有する縮合環を形成してもよく、当該縮合環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O-（ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接していない2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、1～2個の炭素原子からなる架橋構造を形成してもよく、当該架橋構造を有する環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O-（ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

$R^{3e}$ 及び $R^{N1}$ は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、-O-、-NH-、又は-N( $C_{1-3}$ アルキル)-であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

$X^4$ は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又は-O-CH<sub>2</sub>-であり、

nは、1又は2であり、

pは、1又は2であり、

qは、1乃至8であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $R^{4a}$ で置換されていてもよいピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであって、当該 $C_{1-6}$ アルキルは、F、OH、 $OCCH_3$ 、 $R^{4a}$ 、シクロプロピル、 $N(R^{4a})_2$ 、 $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロリジニル、及び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く、

$R^{4a}$ は、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

Yは、F又はClで置換されていてもよいフェニレン、又はピリジンジイルであり、

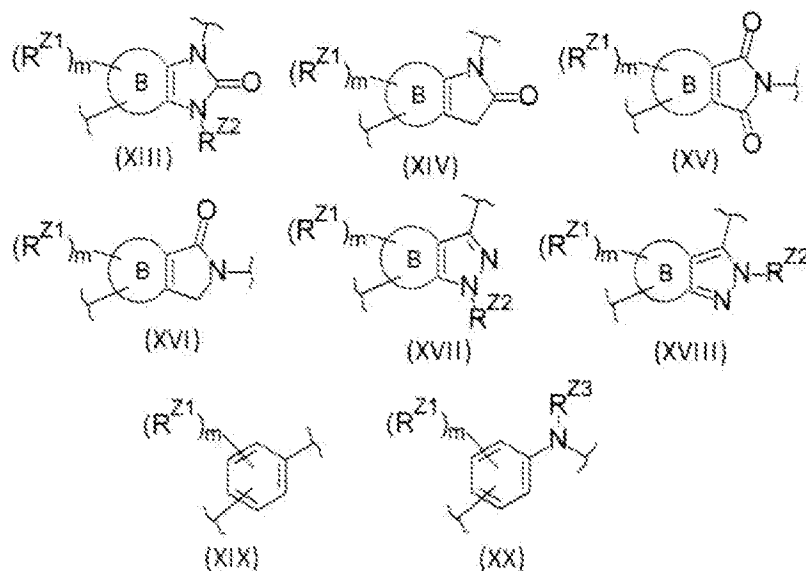
Lは、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4-L^5)-$ であり、

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ 、 $L^5$ 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窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基、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、下記式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI)、式 (XVII)、式 (XVIII)、式 (XIX) 及び式 (XX) からなる群から選択される基であり、

[化6]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、

$R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^{Z4}_2$ 、 $-CONR^{Z4}_2$ 、又は、 $-NR^{Z4}_2COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z3}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 乃至式 (XVIII) の環Bに、又は、式 (XIX) 及び式 (XX) のベンゼン環に結合し、

mは、1又は2であり、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII)、式 (XVIII) 又は式 (XIX) である。  
。)

[0016] 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。

[0017] 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、膵臓癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物、ある態様としては転移性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性の膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び／又は治療歴のある患者の膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては転移性のG12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性のG12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性のG12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び／又は治療歴のある患者のG12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物に関する。なお、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膵臓癌の治療用医薬組成物は、式 (I) の化合物又はその塩を含有する膵臓癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療剤を包含する。

[0018] また、本発明は、膵臓癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性膵臓癌、

ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び／又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12V変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12V変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12V変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び／又は治療歴のある患者のG12V変異KRAS陽性膵臓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、膵臓癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療のための式（I）の化合物又はその塩の使用、膵臓癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性膵臓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膵臓癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性膵臓癌の治療方法に関する。

[0019] 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、肺癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性肺癌の治療用医薬組成物、ある態様としては転移性肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性の肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び／又は治療歴のある患者の肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては転移性のG12V変異KRAS陽性肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性のG12V変異KRAS陽性肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性のG12V変異KRAS陽性肺癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び／又は治療歴のある患者のG12V変異KRAS陽性肺癌の治療用医薬組成物にも関する。なお、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肺癌の治療用医薬組成物は、式（I）の化合物又はその塩を含有する肺癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性肺癌の治療剤をも包含する。

[0020] また、本発明は、肺癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性肺癌、ある

態様としては、転移性肺癌、ある態様としては、局所進行性肺癌、ある態様としては、再発又は難治性の肺癌、ある態様としては、未治療及び／又は治療歴のある患者の肺癌、ある態様としては、転移性のG12V変異KRAS陽性肺癌、ある態様としては、局所進行性のG12V変異KRAS陽性肺癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12V変異KRAS陽性肺癌、ある態様としては、未治療及び／又は治療歴のある患者のG12V変異KRAS陽性肺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、肺癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性肺癌の治療のための式（I）の化合物又はその塩の使用、肺癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性肺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肺癌、ある態様としては、G12V変異KRAS陽性肺癌の治療方法に関する。

[0021] また、本発明は、G12V変異KRASタンパク分解誘導剤、及び／又はG12V変異KRAS阻害剤である式（I）の化合物又はその塩、G12V変異KRASタンパク分解誘導剤、及び／又はG12V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G12V変異KRASタンパク分解誘導剤、及び／又はG12V変異KRAS阻害剤にも関する。

[0022] 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。

### 発明の効果

[0023] 式（I）の化合物又はその塩は、G12V変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、およびG12V変異KRAS阻害活性を有し、膵臓癌及び／又は肺癌、特に、G12V変異KRAS陽性膵臓癌及び／又はG12V変異KRAS陽性肺癌の治療剤として使用できる。

### 発明を実施するための形態

[0024] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0025] 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、互いに異なっている場合もある。

[0026] 「 $C_{1-12}$ 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、「 $C_{1-6}$ 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、「 $C_{1-3}$ アルキル」とは直鎖又は分枝状の炭素数が1から3のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル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。

[0027] 「 $C_{3-6}$ シクロアルカン」とは、炭素数が3から6のシクロアルカン、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンである。

[0028] 「 $C_{3-6}$ シクロアルキル」とは、炭素数が3から6のシクロアルキル、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。

[0029] 「 $C_{1-3}$ アルキレン」とは、 $C_{1-3}$ 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 $C_{1-3}$ 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。

[0030] 「飽和ヘテロ環」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である。また、当該飽和ヘテロ環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員飽和ヘテロ環」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員の飽和した炭化水素環である。「4員～6員飽和ヘテロ環」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員飽和ヘテロ環であり、ある態様としては、オキシタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、又はジオキソチオモルホリンである。

[0031] 「飽和ヘテロ環基」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、当該飽和ヘテロ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。

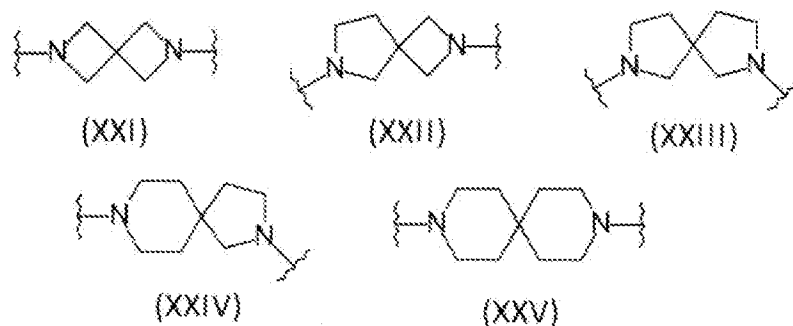
したがって、「4員～6員飽和ヘテロ環基」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を含有する4員～6員

飽和ヘテロ環基である。「4員～6員飽和ヘテロ環基」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員飽和ヘテロ環基である。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員飽和ヘテロ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員飽和ヘテロ環基であり、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員飽和ヘテロ環基であり、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員飽和ヘテロ環基であり、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員飽和ヘテロ環基であり、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員飽和ヘテロ環基であり、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、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、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。

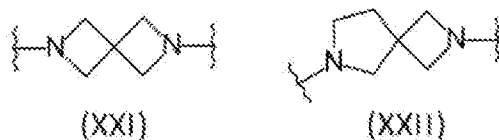
[0032] 「窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基」とは、環構成原子として窒素原子を1～2個含有する4員～11員飽和ヘテロ環基の二価基であり、スピロ環及び縮合環を有する飽和ヘテロ環の二価基であってもよい。「窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基」のある態様としては、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、イミダゾリジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル、アゼパンジイル、ジアゼパンジイル、アゾカンジイル、ジアゾカンジイル、アゾナンジイル、ジアゾナンジイル、又は以下の式 (XXI) ～式 (XXV) で示される二価基である。

[化7]



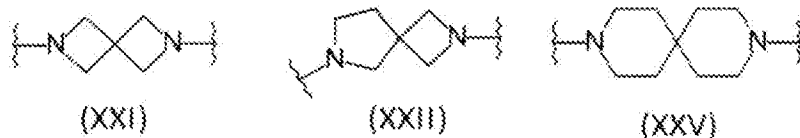
「窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基」のある態様としては、ピロリジンジイル、ピペラジンジイル、又は以下の式 (XXI) 若しくは式 (XXII) で示される二価基である。

[化8-1]



「窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基」のある態様としては、ピロリジンジイル、ピペラジンジイル、又は以下の式 (XXI)、式 (XXII) 若しくは式 (XXV) で示される二価基である。

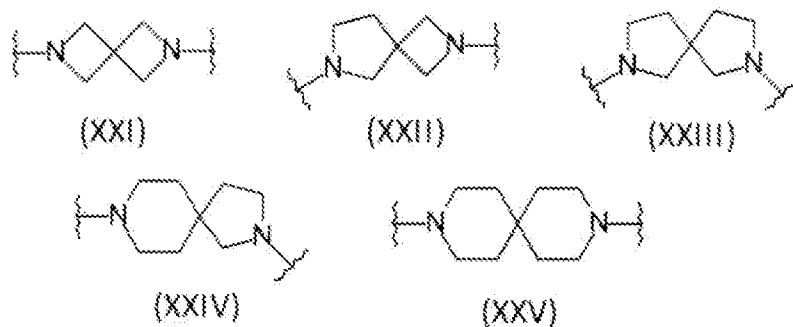
[化8-2]



[0033] 「窒素原子を2個含む飽和ヘテロ環の二価基」とは、環構成原子として窒素原子を2個含有する4員～11員飽和ヘテロ環基の二価基であり、スピロ環及び縮合環を有する飽和ヘテロ環の二価基であってもよい。

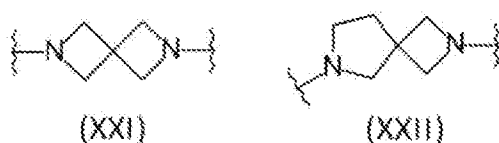
「窒素原子を2個含む飽和ヘテロ環の二価基」のある態様としては、イミダゾリジンジイル、ピペラジンジイル、ジアゼパンジイル、ジアゾカンジイル、ジアゾナンジイル、又は以下の式 (XXI) ～式 (XXV) で示される二価基である。

[化9]



「窒素原子を2個含む飽和ヘテロ環の二価基」のある態様としては、ピペラジンジイル、又は以下の式 (XXI) 若しくは式 (XXII) で示される二価基である。

[化10-1]



「窒素原子を2個含む飽和ヘテロ環の二価基」のある態様としては、ピペラジンジイル、又は以下の式 (XXI)、式 (XXII) 若しくは式 (XXV) で示さ

れる二価基である。

[化10-2]



[0034] 「ヘテロ環」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芳香族炭化水素環である。

したがって、「窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環」とは、環構成原子として窒素原子を1～2個含む6員の芳香族炭化水素環であり、ある態様としては、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環であり、ある態様としては、ピリジン環である。

[0035] 「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。

[0036] 「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。

[0037] 「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。

[0038] 「スピロ環」とは、四級炭素である一つのスピロ原子を共有して二つの環構造が結合した多環式の環構造を意味し、「縮合環」とは、一つの環を構成する隣接する二つ以上の原子を共有して二つ以上の環構造が結合した多環式の環構造を意味する。また、「架橋構造」とは、一つの環の環構成原子のうち隣接していない二つの原子に連結する二価の鎖構造を意味する。

[0039] 「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 $C_{1-3}$ アルキル」及び「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、 $OCH_3$ 、 $N(F\text{で置換されていてもよい}C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、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、又は置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基である。ある態様としては、F、OH、 $OCH_3$ 、シクロプロピル、 $N(F\text{で置換されていてもよい}C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $(F\text{で置換されていてもよい}C_{1-3}\text{アルキル})$ で置換されていてもよいピロリジニル、及びテトラヒドロフランニルであり、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、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又は置換されていてもよいピペリジニルであり、ある態様としてはF、OH、OCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、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<sub>3</sub>、N(CH<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。

[0040] 「置換されていてもよい5員ヘテロアリール」及び「置換されていてもよい6員ヘテロアリール」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。

[0041] 「置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基」、「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C<sub>3-6</sub>シクロアルキル」、「置

換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基」及び「置換されていてもよい窒素原子を2個含む飽和ヘテロ環の二価基」において許容される置換基のある態様としては、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いC<sub>1-3</sub>アルキル、F、OH、OCH<sub>3</sub>、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<sub>3</sub>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<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、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、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いC<sub>1-3</sub>アルキル又はオキソであり、ある態様としては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いC<sub>1-3</sub>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<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N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</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>アルキルである。ある態様としては、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル又はオキソである。

[0042] 「OHで置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>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。

[0043] 「OCH<sub>3</sub>で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル」及び「OCH<sub>3</sub>で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル」のある態様としては、1個のOCH<sub>3</sub>で置換されていてもよいメチル又は1～2個のOCH<sub>3</sub>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。

[0044] 「 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」のある態様としては、「 $N(CH_3)_2$ 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、1個の $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよいメチル、1個の $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよいエチル又は1個の $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい $n$ -プロピルである。ある態様としては1個の $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよいメチル又は1個の $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよいエチルである。

「 $N(CH_3)_2$ で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル」のある態様としては、1個の $N(CH_3)_2$ で置換されていてもよいメチル又は1個の $N(CH_3)_2$ 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。

[0045] 「F又はCl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又はCl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1個のCl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。

[0046] 「G12V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バリンに変換している変異を示す。

[0047] 「G12V変異KRAS」とは、上記「G12V変異」を有するKRASを示す。

[0048] 「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。さらにある態様としては転移性膵臓癌であり、ある態様としては局所進行性膵臓癌であり、ある態様としては再発又は難治性の膵臓癌であり、ある態様としては未治療及び／又は治療歴のある患者の膵臓癌である。

[0049] 「肺癌」とは、肺にできる悪性の腫瘍である。例えば小細胞肺癌及び非小細胞肺癌であり、ある態様としては小細胞肺癌であり、ある態様としては非小細胞肺癌である。さらにある態様としては転移性肺癌であり、ある態様としては局所進行性肺癌であり、ある態様としては再発又は難治性の肺癌であり、ある態様としては未治療及び／又は治療歴のある患者の肺癌である。

[0050] 「G12V変異KRAS陽性膵臓癌」とは、G12V変異KRAS陽性の膵臓癌である。例えばKRAS G12V変異が起こっている膵臓癌であり、G12V変異KRASの陽性率が高い膵臓癌である。ある態様としてはG12V変異KRAS陽性膵管癌であり、ある態様としてはG12V変異KRAS陽性膵管腺癌である。

[0051] 「G12V変異KRAS陽性肺癌」とは、G12V変異KRAS陽性の肺癌である。例えばKRAS G12V変異が起こっている肺癌であり、G12V変異KRASの陽性率が高い肺癌である。ある態様としてはG12V変異KRAS陽性小細胞肺癌であり、ある態様としてはG12V変異KRAS陽性非小細胞肺癌である。

[0052] 本発明における式（1）の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

[0053] （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、式（1）の化合物又はその塩。

（1-2）

Aは、CR<sup>A</sup>、又はNであり、R<sup>A</sup>は、Hである、式（1）の化合物又はその塩。

（1-3）

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、式（1）の化合物又はその塩。

[0054] （2-1）

X<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>-、-O-又は-NR<sup>X1</sup>-であり、

R<sup>X1</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、

若しくは、 $X^1$ が $-NR^{X1}-$ の場合、同一窒素原子上に存在する $R^{X1}$ と $R^4$ が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよい、式(1)の化合物又はその塩。

(2-2)

$X^1$ は、 $-O-$ 又は $-NR^{X1}-$ であり、

$R^{X1}$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

若しくは、 $X^1$ が $-NR^{X1}-$ の場合、同一窒素原子上に存在する $R^{X1}$ と $R^4$ が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよい、式(1)の化合物又はその塩。

(2-3)

$X^1$ は、 $-O-$ 又は $-NR^{X1}-$ であり、

$R^{X1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルである、式(1)の化合物又はその塩。

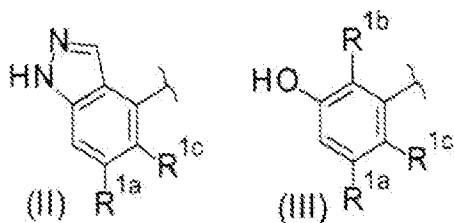
(2-4)

$X^1$ は、 $-O-$ である、式(1)の化合物又はその塩。

[0055] (3-1)

$R^1$ は、OHで置換されていてもよいナフチル、又は下記式(II)若しくは式(III)であり、

[化11]



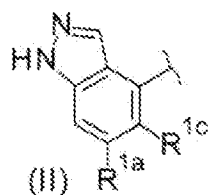
$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ は、同一又は互いに異なって、H、メチル、F又はClであり、

$R^{1c}$ は、F、Cl、メチル又はエチルである、式(1)の化合物又はその塩。

(3-2)

$R^1$ は、下記式(II)であり、

[化12]



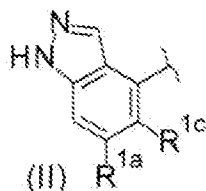
R<sup>1a</sup>は、H、メチル、F又はClであり、

R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルである、式（I）の化合物又はその塩。

（3－3）

R<sup>1</sup>は、下記式（II）であり、

[化13]



R<sup>1a</sup>は、Fであり、

R<sup>1c</sup>は、メチルである、式（I）の化合物又はその塩。

[0056] （4－1）

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、当該C<sub>1-3</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い、式（I）の化合物又はその塩。

（4－2）

R<sup>2</sup>は、シクロプロピル、又はビニルである、式（I）の化合物又はその塩。

（4－3）

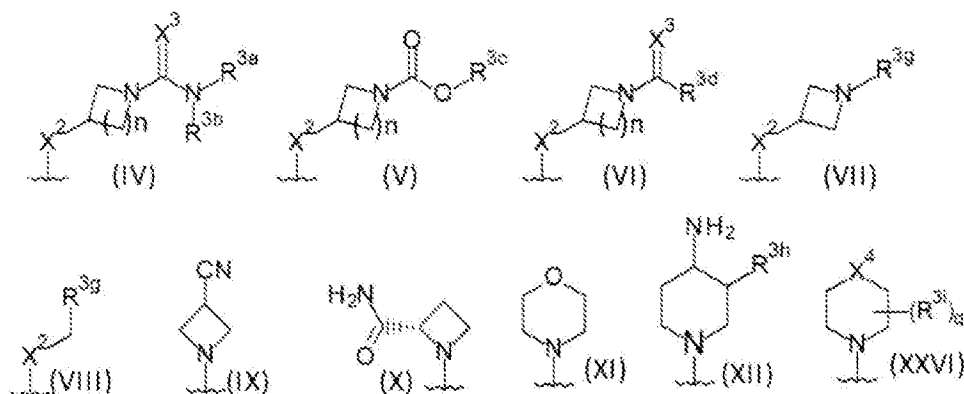
R<sup>2</sup>は、シクロプロピルである、式（I）の化合物又はその塩。

[0057] （5－1）

R<sup>3</sup>は、下記式（IV）、式（V）、式（VI）、式（VII）、式（VIII）、式（IX）、式（X）、式（XI）、式（XII）及び式（XXVI）からなる群から選択される

基であり、

[化14]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ； $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ； $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O$   
 $R^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択される基で置換  
 されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アル  
 キレン- $OR^{3f}$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-OR^{3f}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択さ  
 れる基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

$R^{3b}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3c}$ 及び $R^{3d}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ； $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ； $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アル  
 キレン- $OR^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択される  
 基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-$   
 $C_{1-3}$ アルキレン- $OR^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-OR^{3f}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群か  
 ら選択される基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

$R^{3e}$ は、H、F又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3f}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、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員ヘテロアリール又は置換されて  
 いてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

$R^{3h}$ は、H、F又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3i}$ は、同一又は互いに異なって、H、OH、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、  
 $-O-$ （置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル）、 $-NH-$ （置換されていてもよい $C_{1-3}$

アルキル)、-N- (置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル)<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、及びオキソからなる群から選択される基であり、若しくは、

同一炭素原子上に存在する2つの $R^{3i}$ が、隣接する当該炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有するスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O- ( $C_{1-3}$ アルキル)、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接する2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有する縮合環を形成してもよく、当該縮合環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O- ( $C_{1-3}$ アルキル)、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接していない2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、1～2個の炭素原子からなる架橋構造を形成してもよく、当該架橋構造を有する環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O- ( $C_{1-3}$ アルキル)、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

$R^{3e}$ 及び $R^{N1}$ は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、-O-、-NH-、又は-N( $C_{1-3}$ アルキル)-であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

$X^4$ は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-又は-O-CH<sub>2</sub>-であり、

nは、1又は2であり、

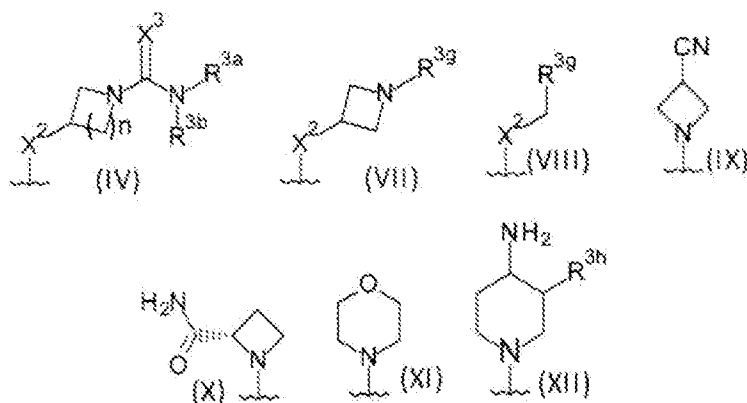
pは、1又は2であり、

qは、1乃至8である、式(1)の化合物又はその塩。

(5-2)

R<sup>3</sup>は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化15]



R<sup>3a</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ;  $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ; C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-O  
R<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>からなる群から選択される基で置換  
されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アル  
キレン-OR<sup>3f</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、-OR<sup>3f</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>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>3-6</sub>シクロアルキルであり、

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

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

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

R<sup>3g</sup>は、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員ヘテロアリール又は置換されて  
いてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

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

R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>は、同一又は互いに異なって、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、若しくは  
、

R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されてい  
てもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

R<sup>3e</sup>及びR<sup>N1</sup>は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、

置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

$n$ は、1又は2であり、

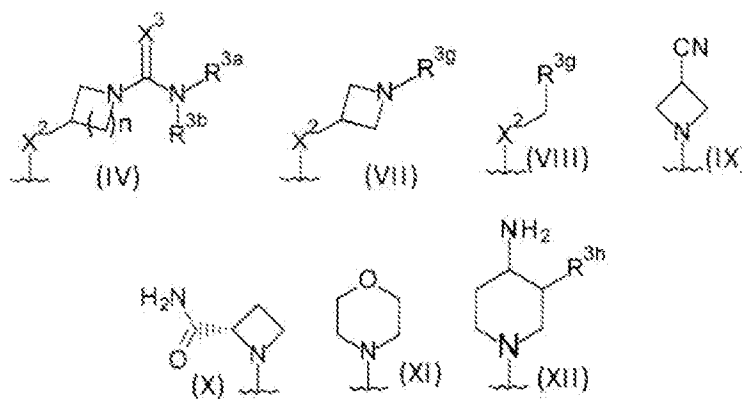
$p$ は、1又は2である、式(1)の化合物又はその塩。

(5-3)

$R^3$ は、下記式(IV)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)

及び式(XII)からなる群から選択される基であり、

[化16]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

$R^{3b}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3e}$ は、Hであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

$R^{3h}$ は、H又はFであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されてい

てもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

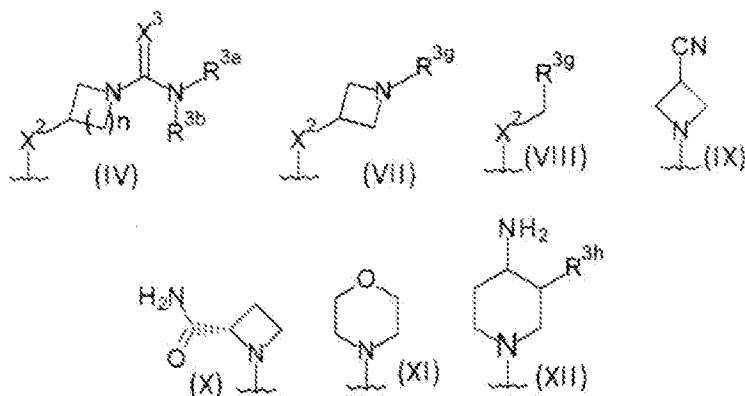
$n$ は、1であり、

$p$ は、1である、式(1)の化合物又はその塩。

(5-4)

R<sup>3</sup>は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化17]



R<sup>3a</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

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

R<sup>3e</sup>は、Hであり、

R<sup>3g</sup>は、置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

R<sup>3h</sup>は、H又はFであり、

R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>は、同一又は互いに異なってC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、-O-又は-NH-であり、

X<sup>3</sup>は、O又はSであり、

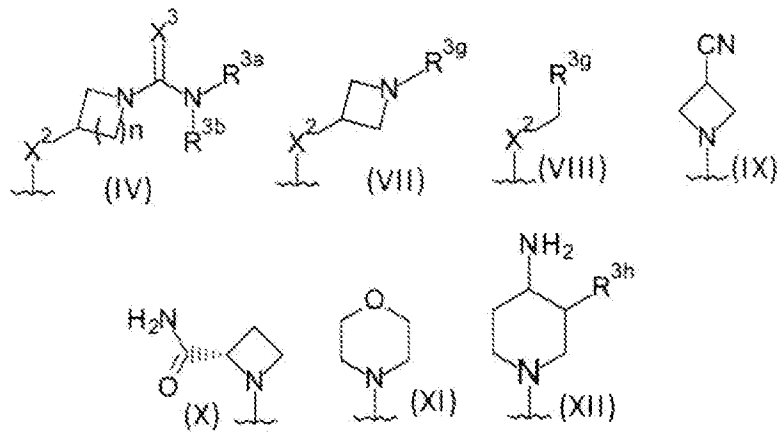
nは、1であり、

pは、1である、式 (I) の化合物又はその塩。

(5-5)

R<sup>3</sup>は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化18]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

$R^{3b}$ は、Hであり、

$R^{3e}$ は、Hであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

$R^{3h}$ は、Fであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

$X^2$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

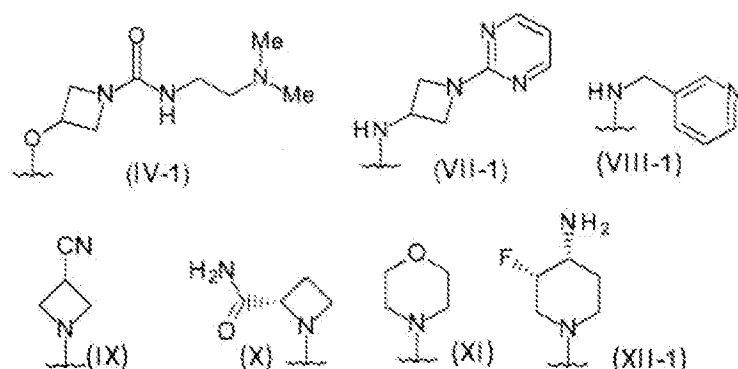
$X^3$ は、Oであり、

$n$ 及び $p$ は、共に1である、式(1)の化合物又はその塩。

(5-6)

$R^3$ は、下記式(IV-1)、式(VII-1)、式(VIII-1)、式(IX)、式(X)、式(XI)及び式(XII-1)からなる群から選択される基である、式(1)の化合物又はその塩。

[化19]



[0058] (6-1)

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $R^{4a}$ で置換されていてもよいピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであって、当該 $C_{1-6}$ アルキルは、F、OH、 $OCH_3$ 、 $R^{4a}$ 、シクロプロピル、 $N(R^{4a})_2$ 、 $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロリジニル、及び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く、

$R^{4a}$ は、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルである、式(1)の化合物又はその塩。

(6-2)

$R^4$ は、 $OCH_3$ 、 $N(R^{4a})_2$ 及び $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロ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い $C_{1-6}$ アルキルであり、

$R^{4a}$ は、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルである、式(1)の化合物又はその塩。

(6-3)

$R^4$ は、 $OCH_3$ 又は $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルで置換されていてもよいピペリジニル又はテトラヒドロピラニルである、式(1)の化合物又はその塩。

(6-4)

$R^4$ は、 $OCH_3$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 及び $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロ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い $C_{1-6}$ アルキル、又はテトラヒドロピラニルであり、

R<sup>4a</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルである、式（1）の化合物又はその塩。

[0059] （7-1）

Yは、F又はClで置換されていてもよいフェニレン、又はピリジンジイルである、式（1）の化合物又はその塩。

（7-2）

Yは、F又はClで置換されていてもよいフェニレンである、式（1）の化合物又はその塩。

（7-3）

Yは、フェニレンである、式（1）の化合物又はその塩。

[0060] （8-1）

Lは、-(L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>)-であり、

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、L<sup>4</sup>、L<sup>5</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窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基、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>アルキルである、式（1）の化合物又はその塩。

（8-2）

Lは、-(L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>)-であり、

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、L<sup>4</sup>、L<sup>5</sup>は、同一又は互いに異なって、結合、-NR<sup>L1</sup>-、置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基、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>アルキルである、式（1）の化合物又はその塩。

（8-3）

Lは、-(L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>)-であり、Lに含まれるL<sup>1</sup>はYに結合し、

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキレン又はC=Oであり、

L<sup>2</sup>は、置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、

L<sup>3</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキレンであり、

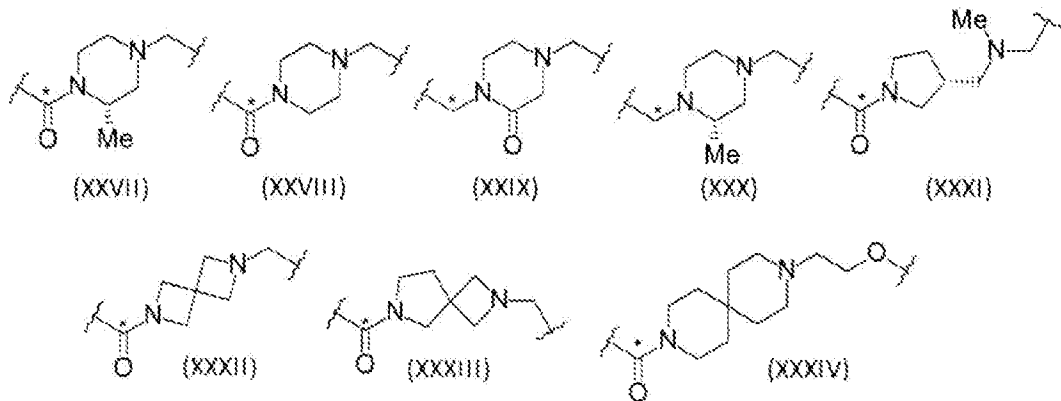
L<sup>4</sup>は、結合、-O-又は-N(C<sub>1-3</sub>アルキル)であり、

L<sup>5</sup>は、結合又はC<sub>1-3</sub>アルキレンである、式 (I) の化合物又はその塩。

(8-4)

Lは、以下の式 (XXVII) 乃至式 (XXXIV)

[化20]

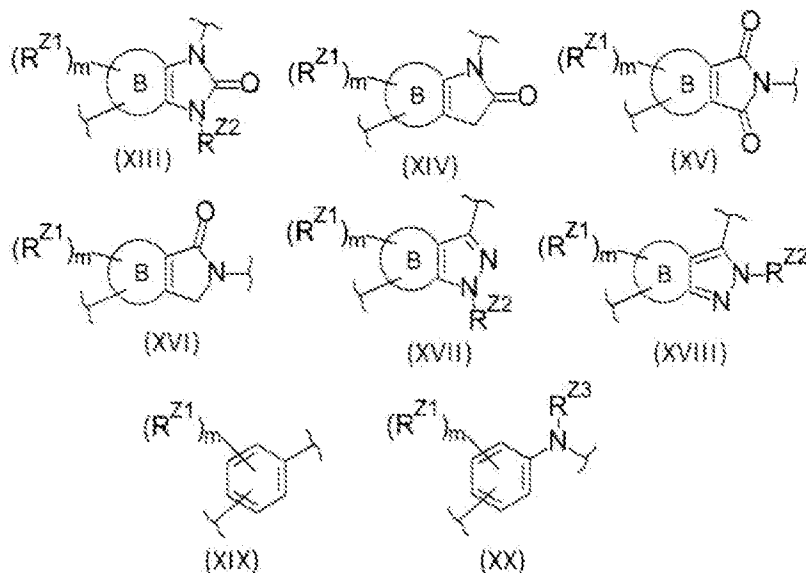


からなる群から選択される1の基であって、\*が付された炭素原子がYと結合する、式 (I) の化合物又はその塩。

[0061] (9-1)

Zは、下記式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI)、式 (XVII)、式 (XVIII)、式 (XIX) 及び式 (XX) からなる群から選択される基であり、

[化21]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、

$R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^{Z4}_2$ 、 $-CONR^{Z4}_2$ 、又は、 $-NR^{Z4}COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z3}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

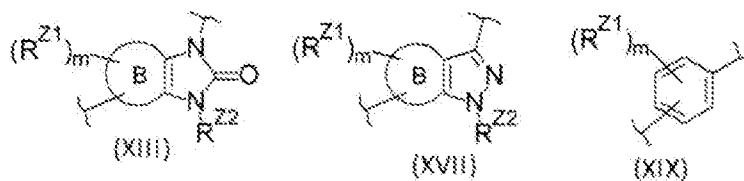
なお、Lは上記式 (XIII) 乃至式 (XVIII) の環Bに、又は、式 (XIX) 及び式 (XX) のベンゼン環に結合し、

mは、1又は2である、式 (1) の化合物又はその塩。

(9-2)

Zは、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

[化22]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、

$R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^{Z4}_2$ 、 $-CONR^{Z4}_2$ 、又は、 $-NR^{Z4}COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 又は (XVII) の環Bに結合し、

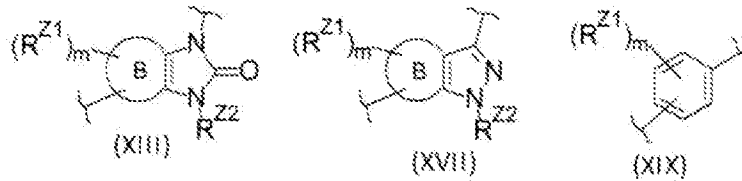
mは、1又は2である、式 (1) の化合物又はその塩。

(9-3)

Zは、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される

基であり、

[化23]



環Bはベンゼン環であり、

$R^{Z1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

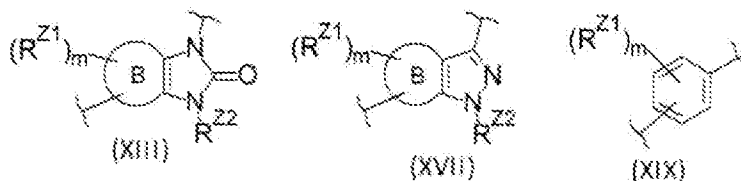
なお、Lは上記式 (XIII) 若しくは (XVII) の環Bに、又は、式 (XIX) のベンゼン環に結合し、

mは、1又は2である、式 (1) の化合物又はその塩。

(9-4)

Zは、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

[化24]



環Bはベンゼン環であり、

$R^{Z1}$ は、Hであり、

$R^{Z2}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 若しくは (XVII) の環Bに、又は、式 (XIX) のベンゼン環に結合し、

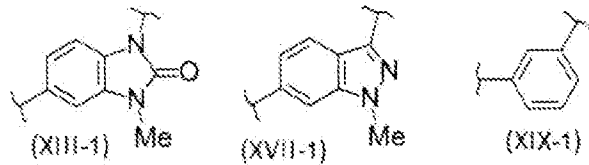
mは、1である、式 (1) の化合物又はその塩。

(9-5)

Zは、下記式 (XIII-1)、式 (XVII-1) 及び式 (XIX-1) からなる群から選択

される基であり、

[化25]

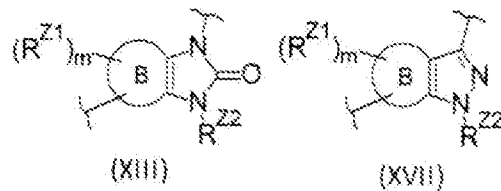


なお、Lは上記式 (XIII-1) 及び式 (XVII-1) のベンゼン環に結合する、式 (1) の化合物又はその塩。

(9-6)

Zは、下記式 (XIII) 又は式 (XVII) であり、

[化26]



環Bはベンゼン環であり、

なお、Lは上記式 (XIII) 及び (XVII) の環Bに結合し、

R<sup>Z1</sup>は、Hであり、

R<sup>Z2</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキルであり、

mは、1である、式 (1) の化合物又はその塩。

[0062] (10-1)

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII)、式 (XVIII) 又は式 (XIX) である、式 (1) の化合物又はその塩。

(10-2)

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII) 又は式 (XIX) である、式 (1) の化合物又はその塩。

(10-3)

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII-1) 又は式 (XIX-1) である、式 (I) の化合物又はその塩。

(10-4)

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII) である、式 (I) の化合物又はその塩。

[0063] (11)

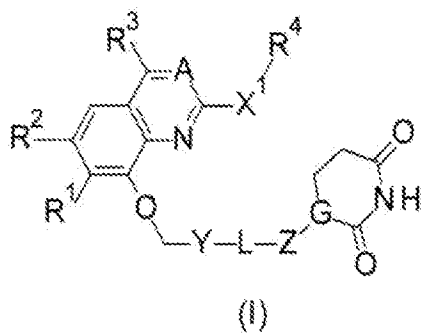
上記 (1-1) ~ (10-4) に記載の態様のうち矛盾しない任意の二以上の組み合わせである、化合物又はその塩。

[0064] 前記 (11) 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。

(11-1-1)

式 (I) の化合物又はその塩。

[化27]



(式中、

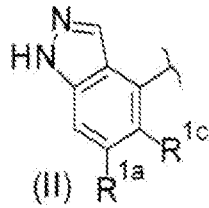
Aは、CR<sup>A</sup>、又はNであり、

R<sup>A</sup>は、Hであり、

X<sup>1</sup>は、-O-であり、

R<sup>1</sup>は、下記式 (II) であり、

[化28]



$R^{1a}$ は、Fであり、

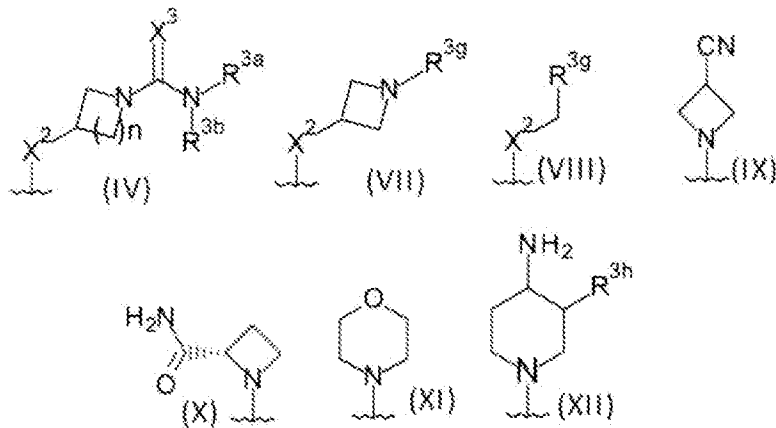
$R^{1c}$ は、メチルであり、

$R^2$ は、シクロプロピルであり、

$R^3$ は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)

及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化29]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

$R^{3b}$ は、Hであり、

$R^{3c}$ は、Hであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

$R^{3h}$ は、Fであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

$X^2$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

$X^3$ は、Oであり、

n 及び p は、共に 1 であり、

$R^4$  は、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{R}^{4a})_2$  及び  $\text{R}^{4a}$  で置換されていてもよいピロ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い  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{4a}$  は、置換されていてもよい  $\text{C}_{1-3}$  アルキルであり、

Y は、フェニレンであり、

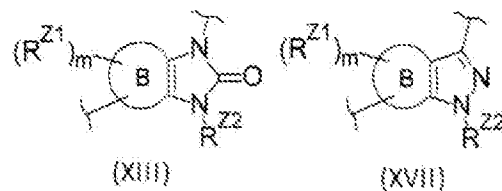
L は、 $-(\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4-\text{L}^5)-$  であり、

$\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$ 、 $\text{L}^3$ 、 $\text{L}^4$ 、 $\text{L}^5$  は、同一又は互いに異なって、結合、 $-\text{NR}^{\text{L}1}-$ 、置換されていてもよい窒素原子を 1~2 個含む飽和ヘテロ環の二価基、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、下記式 (XIII) 又は式 (XVII) であり、

[化 30]



環 B はベンゼン環であり、

なお、L は上記式 (XIII) 及び (XVII) の環 B に結合し、

$\text{R}^{\text{Z}1}$  は、H であり、

$\text{R}^{\text{Z}2}$  は、 $\text{C}_{1-3}$  アルキルであり、

m は、1 であり、

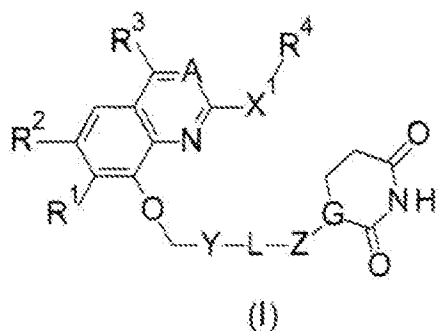
G は、CH 又は N であり、

ただし、G が N の場合、Z は上記式 (XVII) である。) )

[0065] (1 1 - 1 - 2)

式 (1) の化合物又はその塩。

[化31]



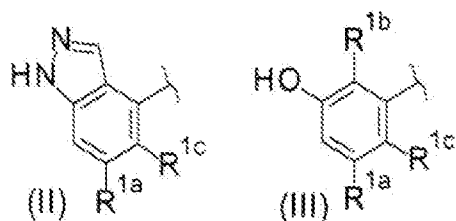
(式中、

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、X<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>-, -O-又は-NR<sup>X1</sup>-であり、R<sup>X1</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、

若しくは、X<sup>1</sup>が-NR<sup>X1</sup>-の場合、同一窒素原子上に存在するR<sup>X1</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

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) 若しくは式 (II I) であり、

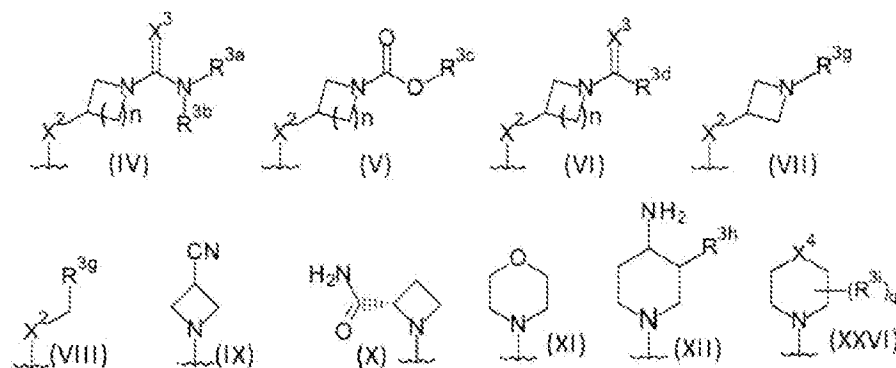
[化32]

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、C<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであり、当該C<sub>1-3</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>は、下記式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII) 及び式 (XXVI) からなる群から選択される基であり、

[化33]



R<sup>3a</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ;  $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ; C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>からなる群から選択される基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、 $-OR^{3f}$ 、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>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>3-6</sub>シクロアルキルであり、

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

R<sup>3c</sup>及びR<sup>3d</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ;  $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ; C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>からなる群から選択される基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、 $-OR^{3f}$ 、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>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>3-6</sub>シクロアルキルであり、

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

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

R<sup>3g</sup>は、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員ヘテロアリール又は置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

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

$R^{3i}$ は、同一又は互いに異なって、H、OH、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-$ 置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、 $-NH-$ 置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、 $-N-$ （置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル）<sub>2</sub>、ハロゲン、 $-CN$ 、及びオキソからなる群から選択される基であり、若しくは、

同一炭素原子上に存在する2つの $R^{3i}$ が、隣接する当該炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有するスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-$ （ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接する2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有する縮合環を形成してもよく、当該縮合環は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-$ （ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接していない2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、1～2個の炭素原子からなる架橋構造を形成してもよく、当該架橋構造を有する環は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-$ （ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

$R^{3e}$ 及び $R^{N1}$ は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

$X^4$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-O-CH_2-$ であり、

$n$ は、1又は2であり、

p は、1 又は 2 であり、

q は、1 乃至 8 であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、R<sup>4a</sup>で置換されていてもよいピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであって、当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、F、OH、OCH<sub>3</sub>、R<sup>4a</sup>、シクロプロピル、N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>、R<sup>4a</sup>で置換されていてもよいピロリジニル、及び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く、

R<sup>4a</sup>は、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

Yは、F又はClで置換されていてもよいフェニレン、又はピリジンジイルであり、

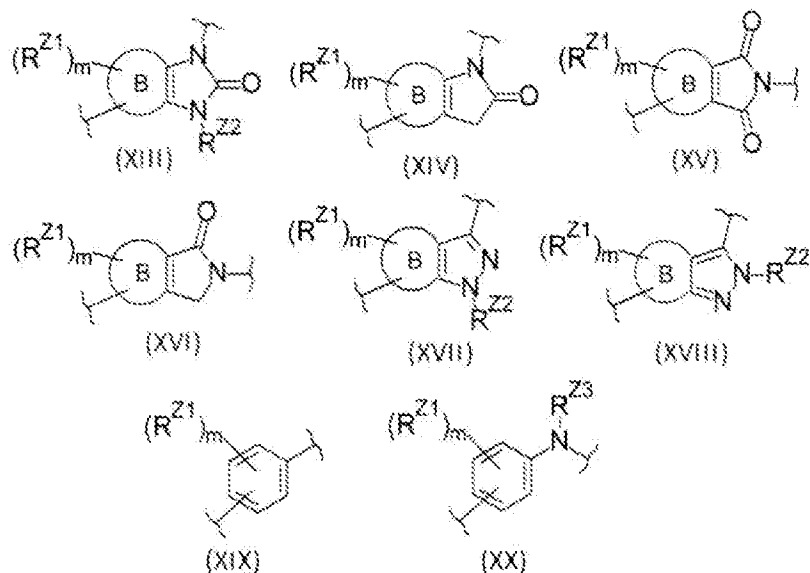
Lは、-(L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>)-であり、

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、L<sup>4</sup>、L<sup>5</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窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基、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、下記式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI)、式 (XVII)、式 (XVIII)、式 (XIX) 及び式 (XX) からなる群から選択される基であり、

[化34]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、

$R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^{Z4}_2$ 、 $-CONR^{Z4}_2$ 、又は、 $-NR^{Z4}COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z3}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 乃至式 (XVIII) の環Bに、又は、式 (XIX) 及び式 (XX) のベンゼン環に結合し、

mは、1又は2であり、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII)、式 (XVIII) 又は式 (XIX) である。

(11-2)

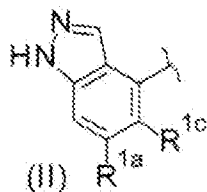
$X^1$ は、 $-O-$ 又は $-NR^{X1}-$ であり、

$R^{X1}$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

若しくは、 $X^1$ が $-NR^{X1}-$ の場合、同一窒素原子上に存在する $R^{X1}$ と $R^4$ が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$R^1$ は、下記式 (II) であり、

[化35]



$R^{1a}$ は、H、メチル、F又はClであり、

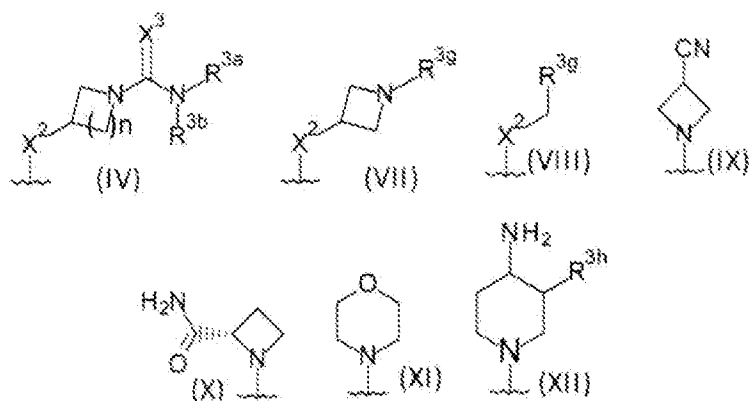
$R^{1b}$ は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

$R^2$ は、シクロプロピル、又はビニルであり、

$R^3$ は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)

及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化36]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ ； $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$ ； $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $O$

$R^{3f}$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $OR^{3f}$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $NR^{N1}R^{N2}$ 、 $-OR^{3f}$ 、及び $-NR^{N1}R^{N2}$ からなる群から選択される基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

$R^{3b}$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3e}$ は、 $H$ 、 $F$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3f}$ は、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、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員ヘテロアリール又は置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

$R^{3h}$ は、 $H$ 、 $F$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、 $H$ 又は $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

$R^{3e}$ 及び $R^{N1}$ は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

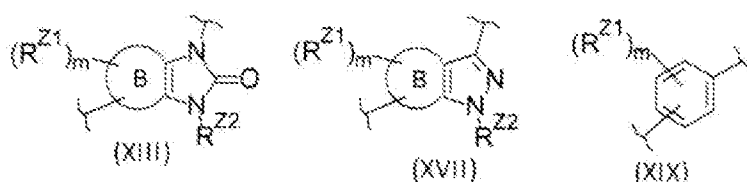
$n$ は、1又は2であり、

$p$ は、1又は2であり、

$Y$ は、F又はClで置換されていてもよいフェニレンであり、

$Z$ は、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

[化37]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、

$R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^{Z4}_2$ 、 $-CONR^{Z4}_2$ 、又は、 $-NR^{Z4}_2COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 又は (XVII) の環Bに結合し、

$m$ は、1又は2であり、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII) 又は式 (XIX) である、上記 (11-1-2) に記載の化合物又はその塩。

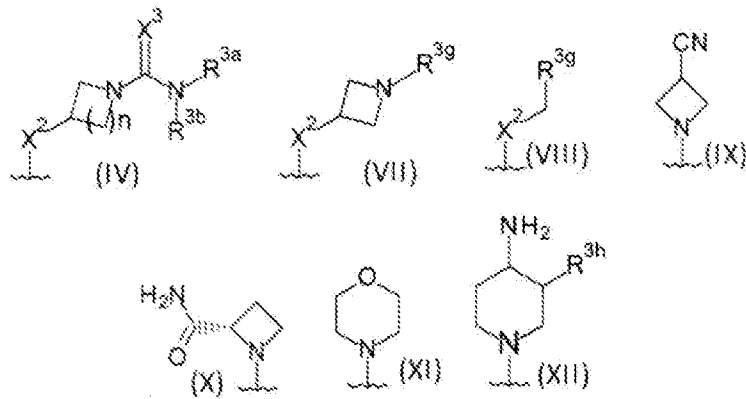
[0066] (11-3)

$X^1$ は、 $-O-$ 又は $-NR^{X1}-$ であり、

$R^{X1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^3$ は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

## [化38]



R<sup>3a</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

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

R<sup>3e</sup>は、Hであり、

R<sup>3g</sup>は、置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

R<sup>3h</sup>は、H又はFであり、

R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>は、同一又は互いに異なってC<sub>1-3</sub>アルキルであり、若しくは、

R<sup>N1</sup>及びR<sup>N2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

X<sup>2</sup>は、-O-又は-NH-であり、

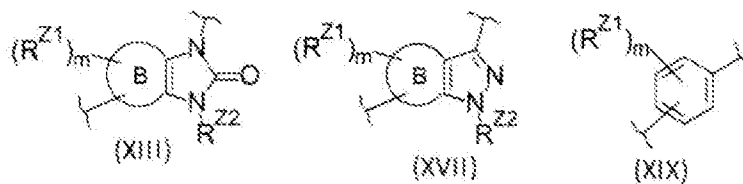
X<sup>3</sup>は、O又はSであり、

nは、1であり、

pは、1であり、

Zは、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

## [化39]



環Bはベンゼン環であり、

$R^{Z1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 若しくは (XVII) の環Bに、又は、式 (XIX) のベンゼン環に結合し、

mは、1又は2であり、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII) 又は式 (XIX) である、上記 (11-2) に記載の化合物又はその塩。

[0067] (11-4)

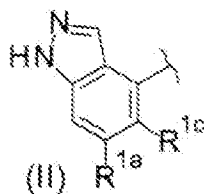
Aは、 $CR^A$ 、又はNであり、

$R^A$ は、Hであり、

$X^1$ は、-O-であり、

$R^1$ は、下記式 (II) であり、

[化40]



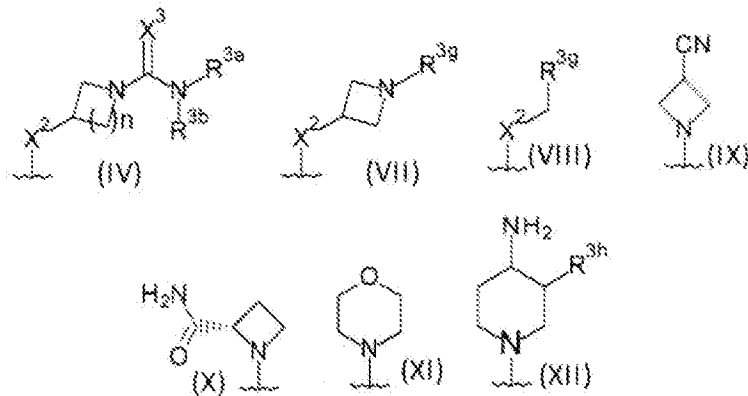
$R^{1a}$ は、Fであり、

$R^{1b}$ は、メチルであり、

$R^2$ は、シクロプロピルであり、

$R^3$ は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化41]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

$R^{3b}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3e}$ は、Hであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい6員ヘテロアリアルであり、

$R^{3h}$ は、H又はFであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって $C_{1-3}$ アルキルであり、

$X^2$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

$n$ は、1であり、

$p$ は、1であり、

$R^4$ は、 $OCH_3$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 及び $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロ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い $C_{1-6}$ アルキル、又はテトラヒドロピラニルであり、

$R^{4a}$ は、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$Y$ は、フェニレンであり、

$L$ は、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4-L^5)-$ であり、 $L$ に含まれる $L^1$ は $Y$ に結合し、

$L^1$ は、 $C_{1-3}$ アルキレン又は $C=O$ であり、

$L^2$ は、置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、

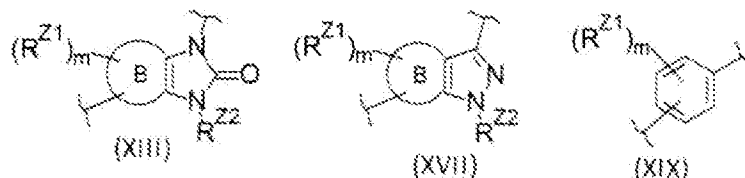
$L^3$ は、 $C_{1-3}$ アルキレンであり、

L<sup>4</sup>は、結合、-O-又は-N(C<sub>1-3</sub>アルキル)であり、

L<sup>5</sup>は、結合又はC<sub>1-3</sub>アルキレンであり、

Zは、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

[化42]



環Bはベンゼン環であり、

R<sup>Z1</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

R<sup>Z2</sup>は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 若しくは (XVII) の環Bに、又は、式 (XIX) のベンゼン環に結合し、

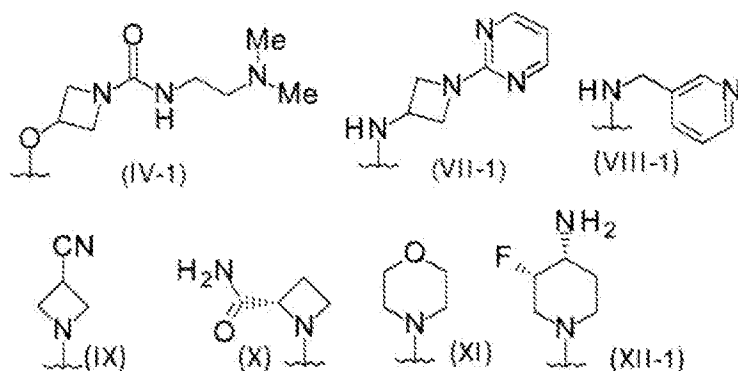
mは、1又は2である、

上記 (1 1 - 2) に記載の化合物又はその塩。

(1 1 - 5)

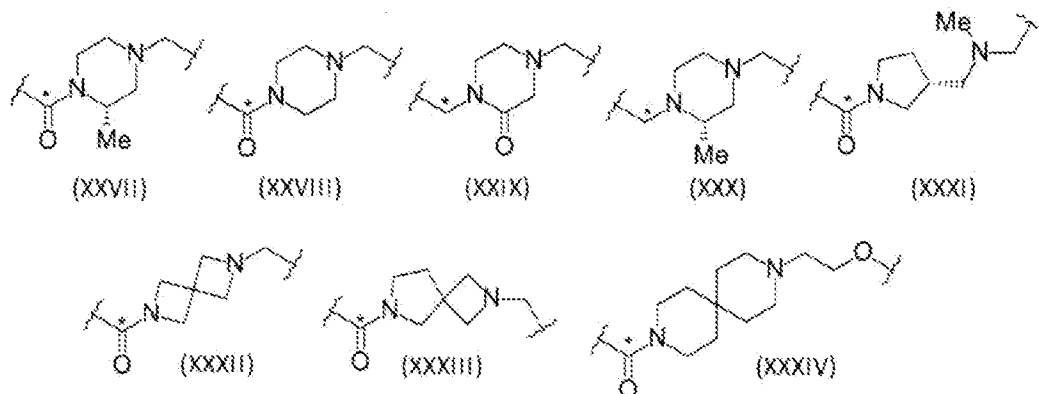
R<sup>3</sup>は、下記式 (IV-1)、式 (VII-1)、式 (VIII-1)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII-1) からなる群から選択される基であり、

[化43]



Lは、以下の式 (XXVII) 乃至式 (XXXIV)

[化44]

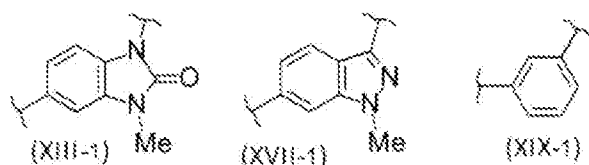


からなる群から選択される1の基であって、

\*が付された炭素原子がYと結合し、

Zは、下記式 (XIII-1)、式 (XVII-1) 及び式 (XIX-1) からなる群から選択される基であり、

[化45]



なお、Lは上記式 (XIII-1) 及び式 (XVII-1) のベンゼン環に結合し、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII-1) 又は式 (XIX-1) である、上記 (11-4) に記載の化合物又はその塩。

[0068] 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、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

1-{6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-3-カルボニトリル、

(2S)-1-{6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-2-カルボキシアミド。

[0069] 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、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

1-{(7M)-6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-3-カルボニトリル、

(2S)-1-{(7M)-6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-2-カルボキシアミド。

[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、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

1-{(7P)-6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-3-カルボニトリル、

(2S)-1-{(7P)-6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-2-カルボキシアミド。

チジン-2-カルボキシアミド。

[0071] 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ます、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。

[0072] 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., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0073] 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。

[0074] 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。

[0075] 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。

[0076] （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。

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., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

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、あるいは得られた式（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。

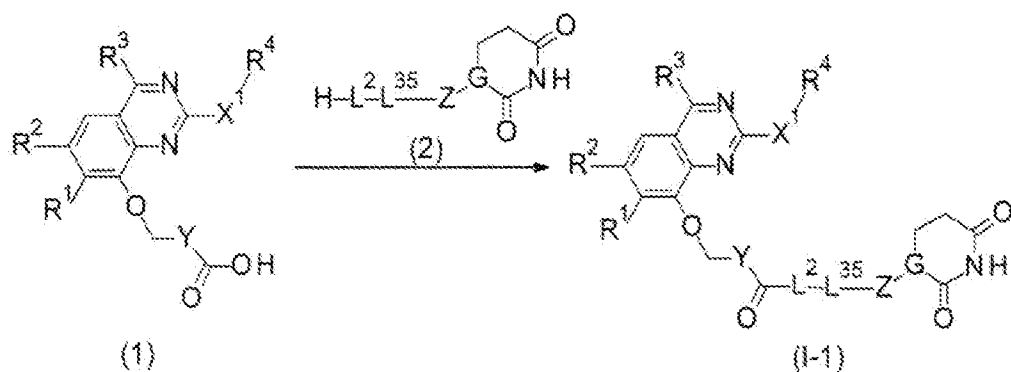
[0077] 本明細書において、以下の略号を用いることがある。

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 : パラジウム担持炭素、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、PyAOP : (7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキ

シ) トリスピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロリン酸、SFC：超臨界流体クロマトグラフィー、NMM：N-メチルモルホリン、CDI：1,1'-カルボニルジイミダゾール、HATU：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、DABCO：1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン、TFA：トリフルオロ酢酸、DBU：1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、TBAF：フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム。

[0078] (製造方法 1)

[化,46]



(式中、 $-L^{35}-$ は $-L-$ 中に含まれる $-L^3-L^4-L^5-$ であることを示す。以下同じ。)

本製法は、式 (I) の化合物のうち、AがNであり、-L-に含まれる-L<sup>1</sup>-がC0、-L<sup>2</sup>-が-N(R<sup>L2</sup>)-若しくは置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>-が-L<sup>35</sup>-であり、R<sup>L2</sup>はH若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルである、式 (I-1) の化合物の製造方法である。

本反応は、化合物（１）と化合物（２）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日間攪拌することによりアミド化合物を得る反応である。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、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

ムヘキサフルオロりん酸塩 (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)、CDI、ジフェニルりん酸アジド (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 (1) 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 (2) 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、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

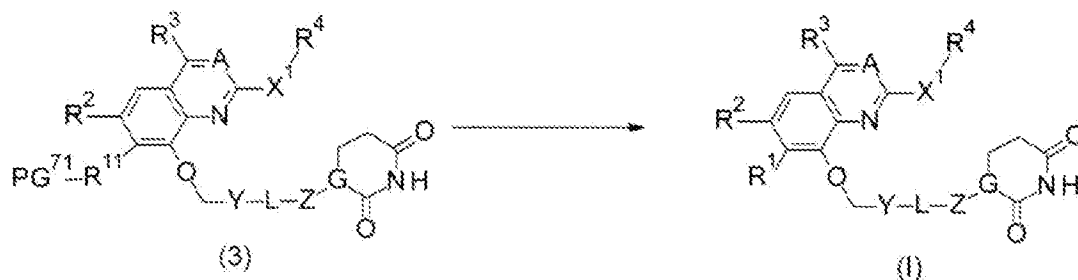
#### [文献]

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)

#### [0079] (製造方法2)

##### [化47]



(PG<sup>71</sup>は、R<sup>1</sup>に含まれるNHの保護基を示し、R<sup>11</sup>は、R<sup>1</sup>に含まれるNHからHが脱離した二価基を示す。以下同じ。)

[0080] 本製法は、式 (I) の化合物の別の製造方法である。

式 (I) の化合物は、化合物 (3) を脱保護反応に付すことによって得ることができる。ここで示す保護基の例には、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。

本脱保護反応は、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。

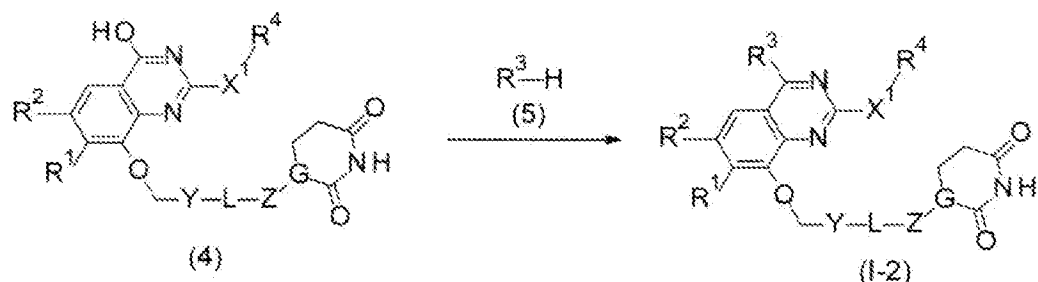
参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

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

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

[0081] (製造方法3)

[化48]



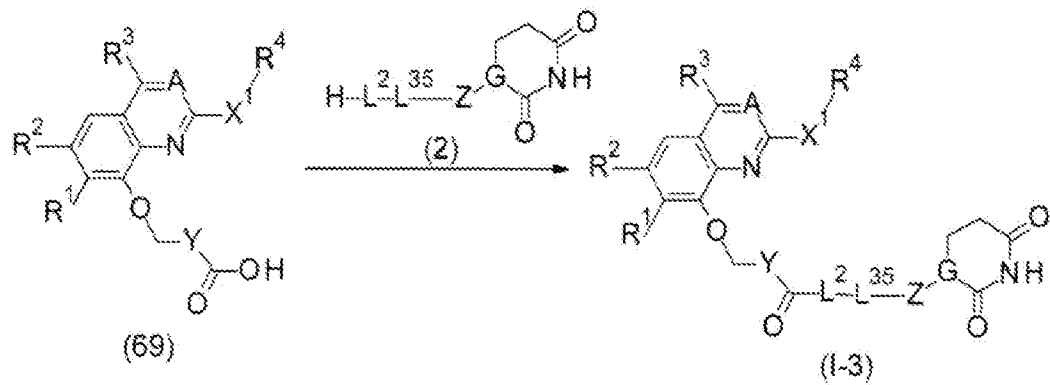
本製法は化合物（４）と化合物（５）との反応により、式（Ｉ）の化合物のうち、ＡがＮである式（Ｉ-２）の化合物を製造する方法である。

本反応は、化合物（４）と化合物（５）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 $-20^{\circ}\text{C}$ から $60^{\circ}\text{C}$ において、通常 $0.1$ 時間から $5$ 日間攪拌する。溶媒の例としては、特に限定されないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、アルコール類、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、PyAOP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。

また、化合物（４）を、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のクロロ化試薬を用いて化合物（４）の４位の水酸基がクロロ基に変換された反応性誘導体へ変換後、TEA、DIPEA、ピリジンのような有機塩基、又は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウムのような無機塩基存在下で化合物（５）を加えることによって、式（Ｉ-２）の化合物を得ることができる。これらの反応性誘導体と化合物（５）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、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

[0082]（製造方法４）

[化49]

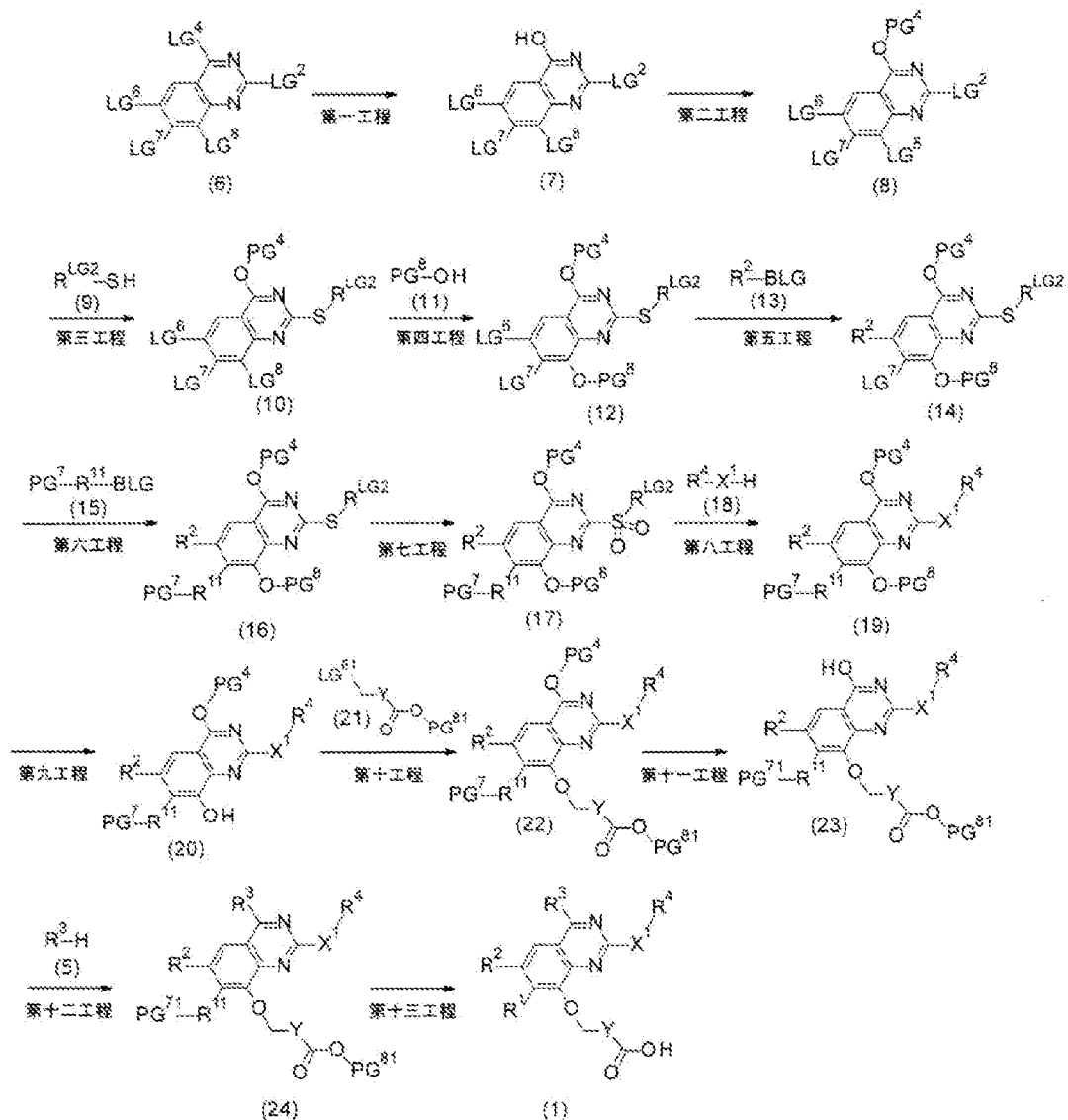


本製法は、式 (I) の化合物のうち、 $-L-$ に含まれる $-L^1-$ が $CO$ 、 $-L^2-$ が $-N(R^{L2})-$ 若しくは置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、 $-L^3-L^4-L^5-$ が $-L^{35}-$ であって、 $R^{L2}$ は $H$ 若しくは $C_{1-6}$ アルキルである、式 (I-3) の化合物の製造方法である。

本反応は、化合物 (69) と化合物 (2) とを製造方法1と同様の反応条件に付すことにより、式 (I-3) の化合物を得ることができる。

[0083] (原料合成1)

[化50]



(式中、 $LG^2$ 、 $LG^4$ 、 $LG^6$ 、 $LG^7$ 、 $LG^8$ 及び $LG^{81}$ は同一又は互いに異なって、それぞれ脱離基を示す。 $PG^4$ は、OHの保護基、 $PG^7$ 及び $PG^{71}$ は、それぞれ $R^1$ に含まれるNHの保護基、 $R^{11}$ は、 $R^1$ に含まれるNHからHが脱離した二価基、 $PG^8$ は接触水素化反応条件により脱保護可能な保護基、 $PG^{81}$ は、COOHの保護基を示す。また、 $PG^4$ 、 $PG^7$ 、 $PG^{71}$ 、 $PG^8$ 及び $PG^{81}$ は、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。 $R^{LG2}$ は $C_{1-12}$ アルキル基を、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、I、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。以下同じ。)

[0084] 本製法は、製造方法1の原料化合物である、化合物(1)を製造する第1の方法である。

[0085] (第一工程)

本工程は化合物(6)から化合物(7)を製造する方法である。

本反応は、化合物(6)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。本反応に用いられる試薬の例としては、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.

[0086] (第二工程)

本工程は化合物(7)の水酸基を保護基により保護することにより化合物(8)を製造する方法である。

一例としてtert-ブチル基により保護する場合、本反応は、化合物(7)をtert-ブチル保護試薬の存在下、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、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、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(8)は化合物(7)とtBuOHとの脱水縮合反応によっても製造しうる。

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

[0087] (第三工程)

本工程は化合物(8)と化合物(9)である $R^{LG2}$ -SH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。

ここで用いられる $R^{LG2}$ -SHの例としては、 $C_{1-12}$ アルキルチオール、例えばエタニチオール、ドデカンチオールが挙げられる。

本反応は、化合物(8)と化合物(9)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃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、NMM、1,4-ジアザビスクロ[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。

[0088] (第四工程)

本工程は化合物(10)と化合物(11)である $PG^3$ -OH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。ここで用いられる $PG^3$ -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等が挙げられる。

反応条件は本原料合成1の第三工程と同様である。

[0089] (第五工程)

本工程は化合物(12)と化合物(13)である $R^2$ -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（14）を製造する方法である。

ここで用いられるボロン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、トリフルオロホウ酸塩基等が挙げられる。

本反応は、化合物（12）と $R^2$ -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、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 、(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

また、LG<sup>6</sup>がハロゲンの場合、化合物（12）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

[0090] （第六工程）

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。

反応条件は本原料合成1の第五工程と同様である。

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。

[0091] （第七工程）

本工程は化合物（16）の酸化反応により化合物（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

なお、化合物（１７）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、キラルカラムを用いたSFCによる分割等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。

[0092] （第八工程）

本工程は化合物（１７）と化合物（１８）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。

反応条件は本原料合成１の第三工程と同様である。

[0093] （第九工程）

本工程は化合物（１９）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（２０）を製造する方法である。

本反応は、化合物（１９）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日間攪拌することにより行うことができる。金属触媒としては、Pd/C、パラジウム黒等のパラジウム触媒、白金板、酸化白金等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒等が用いられる。

[0094] （第十工程）

本工程は化合物（２０）と化合物（２１）より化合物（２２）を製造する方法である。

本反応は、化合物（２０）と化合物（２１）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、Dioxane、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

また、化合物(21)は、LG<sup>81</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>81</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(21)は、LG<sup>81</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>81</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

## [0095] (第十一工程)

本工程は化合物(22)の保護基であるPG<sup>4</sup>及びPG<sup>7</sup>の脱保護を行い、さらにR<sup>11</sup>に含まれる脱保護されたNH基を別の保護基PG<sup>71</sup>で保護することにより、化合物(23)を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様の条件を用いて、化合物(22)及び脱保護試薬に加え、NH基をPG<sup>71</sup>基で保護するための保護試薬を加えることで反応を行うことができる。

## [0096] (第十二工程)

本工程は化合物(23)と化合物(5)との反応により化合物(24)を製造する方法である。

反応条件は、製造方法3と同様である。

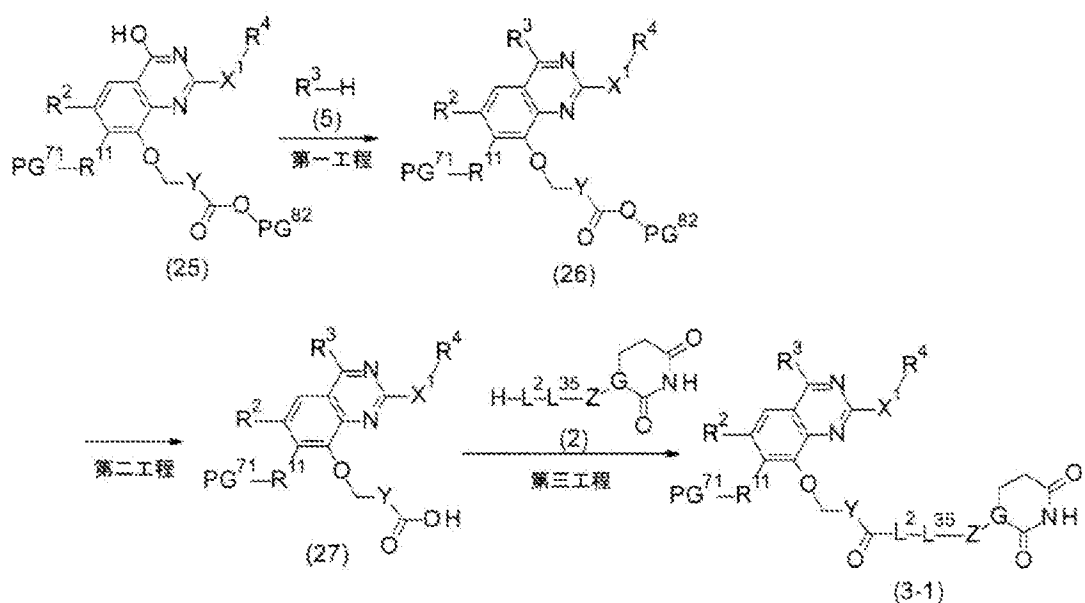
## [0097] (第十三工程)

本工程は化合物(24)を脱保護反応に付すことにより化合物(1)を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様である。

## [0098] (原料合成2)

## [化51]



(式中、PG<sup>82</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキル基を示す。以下同じ。)

[0099] 本製法は、製造方法2の原料化合物である化合物(3)のうち、AがNであり、-L-のうち、-L<sup>1</sup>-がCO、-L<sup>2</sup>-が-N(R<sup>L2</sup>)-若しくは置換されていてもよい窒素原子を1~2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>-が-L<sup>35</sup>-であって、R<sup>L2</sup>はH若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルである、化合物(3-1)を製造する第1の方法である。

[0100] (第一工程)

本工程は化合物(25)と化合物(5)との反応により化合物(26)を製造する方法である。

反応条件は製造方法3と同様である。

[0101] (第二工程)

本工程は化合物(26)を、塩基性条件下、加水分解することにより化合物(27)を製造する方法である。

本反応は、化合物(26)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.

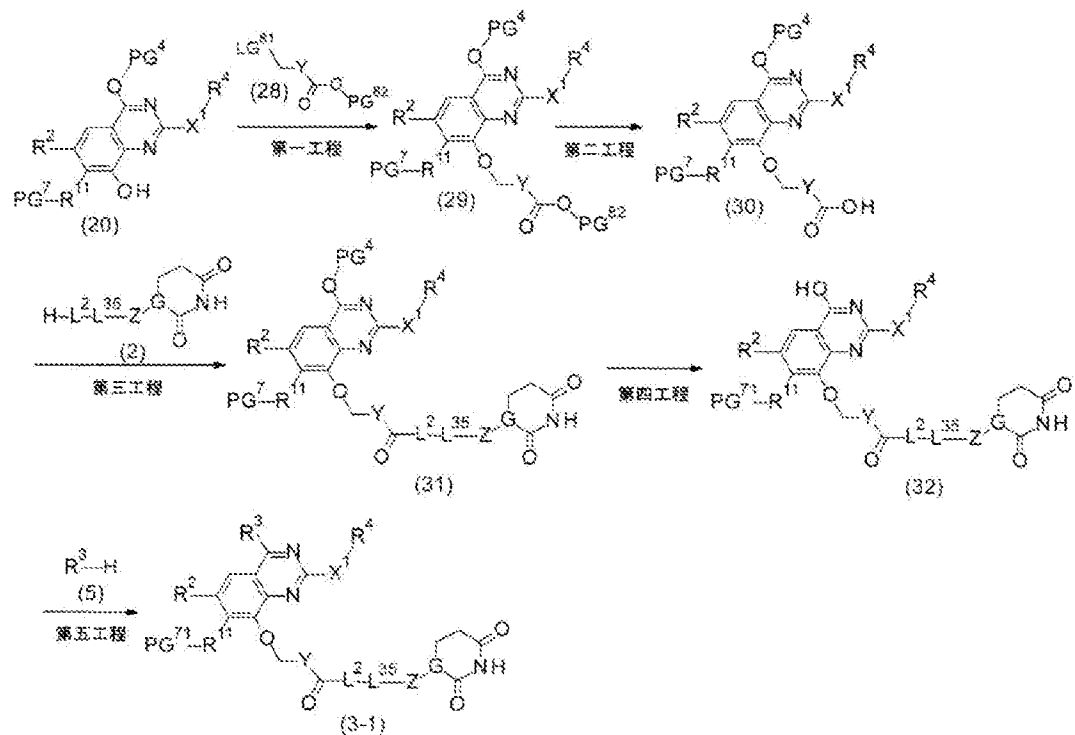
[0102] (第三工程)

本工程は化合物(27)と化合物(2)とをアミド化反応に付すことにより化合物(3-1)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。

[0103] (原料合成3)

[化52]



[0104] 本製法は、製造方法2の原料化合物である化合物(3)のうち、AがNであり、-L-のうち、-L<sup>1</sup>-がCO、-L<sup>2</sup>-が-N(R<sup>L2</sup>)-若しくは置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、-L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>-が-L<sup>35</sup>-であって、R<sup>L2</sup>はH若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルである、化合物(3-1)を製造する第2の方法である。

[0105] (第一工程)

本工程は化合物(20)と化合物(28)より化合物(29)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第十工程と同様である。

[0106] (第二工程)

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

反応条件は原料合成2の第二工程と同様である。

[0107] (第三工程)

本工程は化合物（30）と化合物（2）とをアミド化反応に付すことにより化合物（31）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。

[0108]（第四工程）

本工程は化合物（31）の保護基であるPG<sup>4</sup>及びPG<sup>7</sup>の脱保護を行い、さらにR<sup>11</sup>に含まれる脱保護されたNH基を別の保護基PG<sup>71</sup>で保護することにより、化合物（32）を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様の条件を用いて、化合物（31）及び脱保護試薬に加え、NH基をPG<sup>71</sup>基で保護するための保護試薬を加えることで反応を行うことができる。

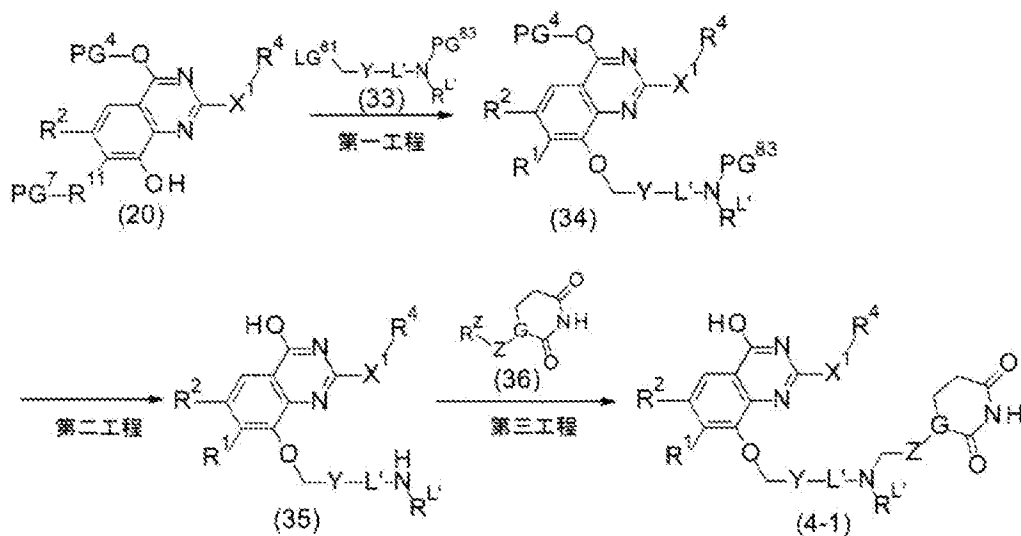
[0109]（第五工程）

本工程は化合物（32）と化合物（5）との反応により化合物（3-1）を製造する方法である。

反応条件は製造方法3と同様である。

[0110]（原料合成4）

[化53]



（式中、-L' -は、-L-に含まれる-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>3</sup>-を示し、-R<sup>2</sup>は-CHO又は-CH<sub>2</sub>-LG<sup>81</sup>を示し、PG<sup>83</sup>は、L' に結合するNHの保護基を示す。ここでR<sup>L'</sup> は、H又はC<sub>1-3</sub>アルキルであるか、若しくは隣接する窒素原子及びL' と一体となって、窒素原子

を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基を形成してもよい。)

[0111] 本製法は製造方法3の原料化合物である化合物(4)のうち、-L-に含まれる-L<sup>4</sup>-が-N(R<sup>1'</sup>)-であり、-L<sup>5</sup>-が-CH<sub>2</sub>-である化合物(4-1)を製造する方法である。

[0112] (第一工程)

本工程は化合物(20)と化合物(33)より化合物(34)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第十工程と同様である。

[0113] (第二工程)

本工程は化合物(34)を脱保護反応に付すことにより化合物(35)を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様である。

[0114] (第三工程)

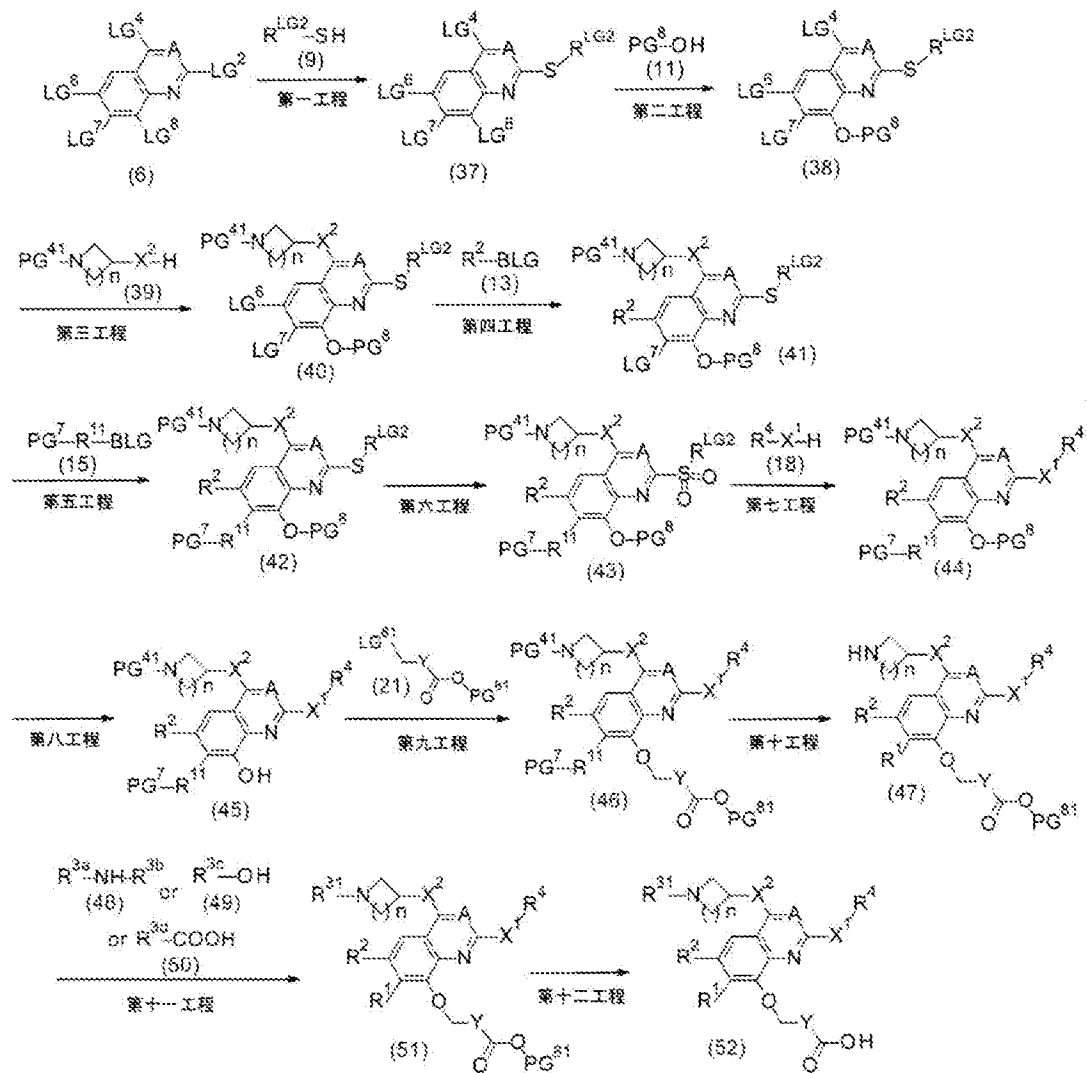
本工程は化合物(35)と化合物(36)から、-R<sup>2</sup>が-CHOの場合は還元的アミノ化反応により、また、-R<sup>2</sup>が-CH<sub>2</sub>-LG<sup>81</sup>の場合はアルキル化反応により、それぞれ化合物(4-1)を得る工程である。

-R<sup>2</sup>が-CHOの場合、化合物(35)と化合物(36)とを、同当量もしくは一方を過剰当量用い、還元剤及び酢酸存在下、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から室温にて、通常1時間から5日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる還元剤の例としては、特に限定はされないが、NaBH(OAc)<sub>3</sub>、2-ピコリンボラン、NaBH<sub>3</sub>CN等が挙げられる。ここで用いられる溶媒としては特に限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、THF、ジエチルエーテル、DOX等のエーテル系溶媒、MeOH、EtOH等のアルコール系溶媒又はMeCN等が用いられる。

-R<sup>2</sup>が-CH<sub>2</sub>-LG<sup>81</sup>の場合の反応条件は、原料合成1の第十工程と同様である。

[0115] (原料合成5)

## [化54]



(式中、 $PG^{41}$ はNHの保護基を示し、 $R^{31}$ は、 $R^{3a}-N(R^{3b})CO-$ 、 $R^{3c}-OCO-$ 又は $R^{3d}-CO-$ を示す。)

[0116] 本製法は、製造方法1の原料化合物である化合物(1)のうち、 $R^3$ が式(IV)、式(V)又は式(VI)であって、 $X^3$ が0である化合物(52)を製造する方法である。

[0117] (第一工程)

本工程は化合物(6)と化合物(9)である $R^{LG2}-SH$ とのイプソ置換反応により化合物(37)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第三工程と同様である。

## [0118] (第二工程)

本工程は化合物(37)と化合物(11)とのイプソ置換反応により化合物(38)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第四工程と同様である。

## [0119] (第三工程)

本工程は化合物(38)と保護基PG<sup>41</sup>で保護されたアミノ基を有する化合物(39)とのイプソ置換反応により化合物(40)を製造する方法である。

本反応は、化合物(38)と化合物(39)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、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、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。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。

## [0120] (第四工程)

本工程は化合物(40)と化合物(13)である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(41)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第五工程と同様である。

## [0121] (第五工程)

本工程は化合物(41)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(42)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第五工程と同様である。

なお、化合物(42)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。

## [0122] (第六工程)

本工程は化合物(42)の酸化反応により化合物(43)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第七工程と同様である。

なお、化合物(43)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、キラルカラムを用いたSFCによる分割等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。

## [0123] (第七工程)

本工程は化合物(43)と化合物(18)とのイプソ置換反応により化合物(44)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第三工程と同様である。

## [0124] (第八工程)

本工程は化合物(44)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(45)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第九工程と同様である。

## [0125] (第九工程)

本工程は化合物(45)と化合物(21)より化合物(46)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第十工程と同様である。

## [0126] (第十工程)

本工程は化合物(46)を脱保護反応に付すことにより化合物(47)を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様である。

## [0127] (第十一工程)

本工程は化合物(47)に対して、化合物(48)を用いたウレア化反応、化合物(49)を用いたカルバメート化反応、化合物(50)を用いたア

ミド化反応により、化合物（５１）を得る工程である。

化合物（４８）を用いたウレア化反応及び、化合物（４９）を用いたカルバメート化反応は、化合物（４７）に対して、化合物（４８）又は化合物（４９）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 $-20^{\circ}\text{C}$ から $60^{\circ}\text{C}$ において、通常0.1時間から5日間攪拌する。溶媒の例としては、特に限定されないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、アルコール類、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、CDI、トリホスゲン、炭酸ビス(4-ニトロフェニル)、クロロギ酸4-ニトロフェニル等が挙げられる。添加剤（例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやジメチルアミノピリジン）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。

化合物（５０）を用いたアミド化反応の反応条件は、製造方法１に記載の工程と同様である。

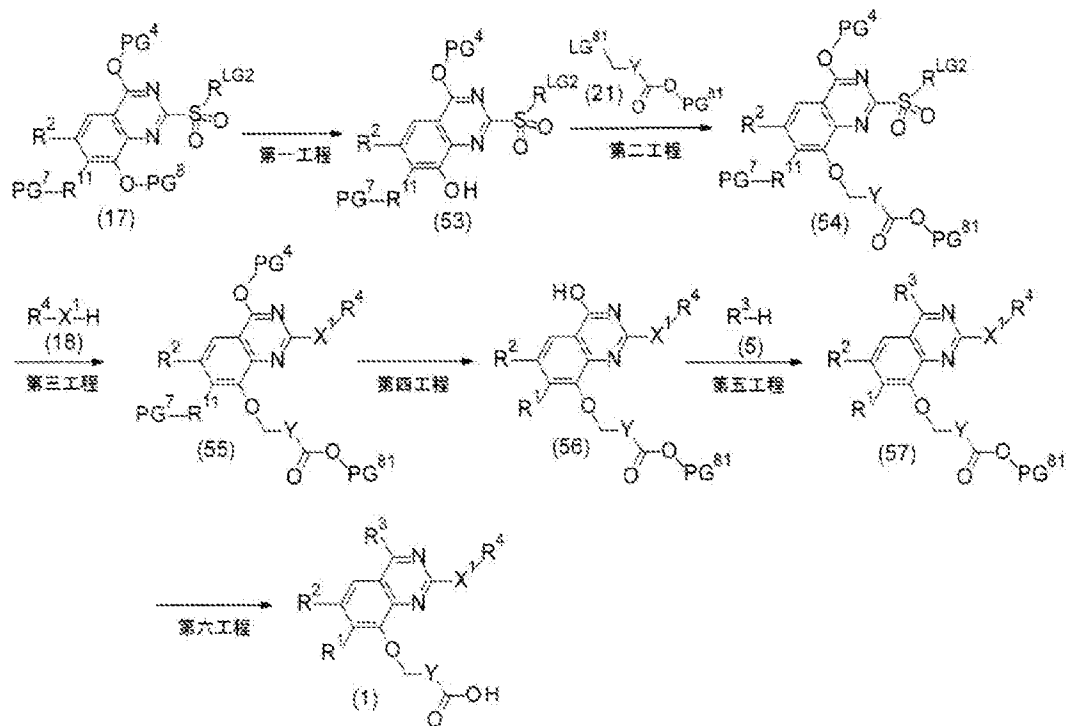
[0128] （第十二工程）

本工程は化合物（５１）を脱保護反応に付すことにより化合物（５２）を製造する方法である。

反応条件は製造方法２に記載の工程と同様である。

[0129] （原料合成６）

## [化55]



[0130] 本製法は、製造方法1の原料化合物である化合物(1)を製造する第2の方法である。

## [0131] (第一工程)

本工程は化合物(17)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1の第九工程と同様である。

## [0132] (第二工程)

本工程は化合物(53)と化合物(21)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1の第十工程と同様である。

## [0133] (第三工程)

本工程は化合物(54)と化合物(18)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1の第三工程と同様である。

## [0134] (第四工程)

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2に記載の工程と同様である。

## [0135] (第五工程)

本工程は化合物(56)と化合物(5)との反応により化合物(57)を製造する方法である。

反応条件は製造方法3と同様である。

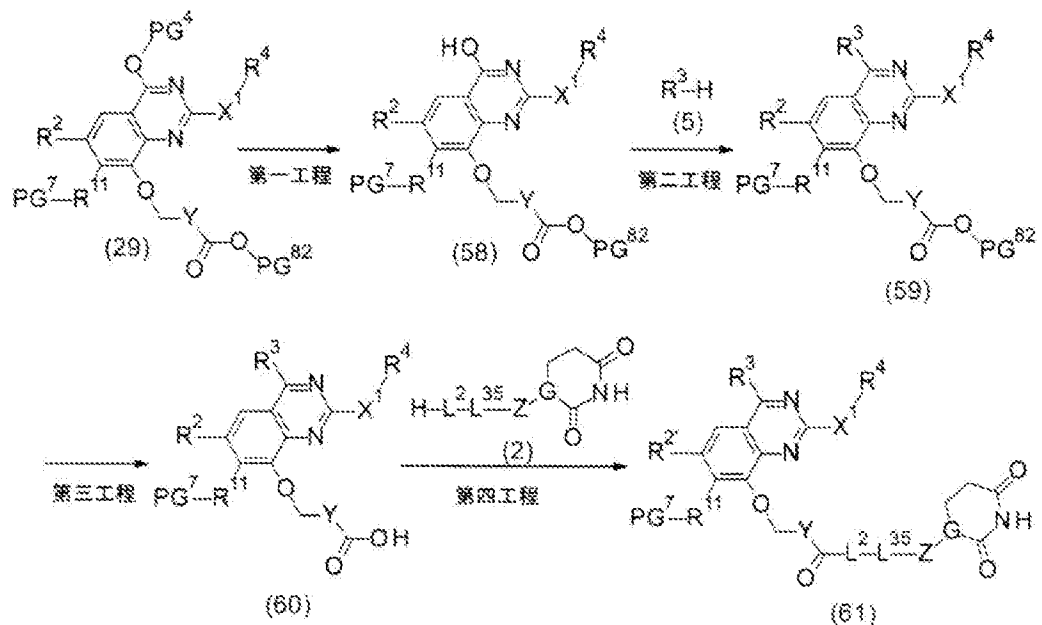
## [0136] (第六工程)

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(1)を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様である。

## [0137] (原料合成7)

## [化56]



[0138] 本製法は、製造方法2の原料化合物である化合物(3)のうち、AがNであり、 $-L-$ に含まれる $-L^1-$ が $CO$ 、 $-L^2-$ が $-N(R^{L2})-$ 若しくは置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、 $-L^3-L^4-L^5-$ が $-L^{35}-$ であり

、 $R^{L2}$ はH若しくは $C_{1-6}$ アルキルである、化合物（61）を製造する方法である。

[0139] （第一工程）

本工程は化合物（29）を脱保護反応に付すことにより化合物（58）を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様である。

[0140] （第二工程）

本工程は化合物（58）と化合物（5）との反応により化合物（59）を製造する方法である。

反応条件は製造方法3と同様である。

[0141] （第三工程）

本工程は化合物（59）を脱保護反応に付すことにより化合物（60）を製造する方法である。

反応条件は原料合成2の第二工程と同様である。

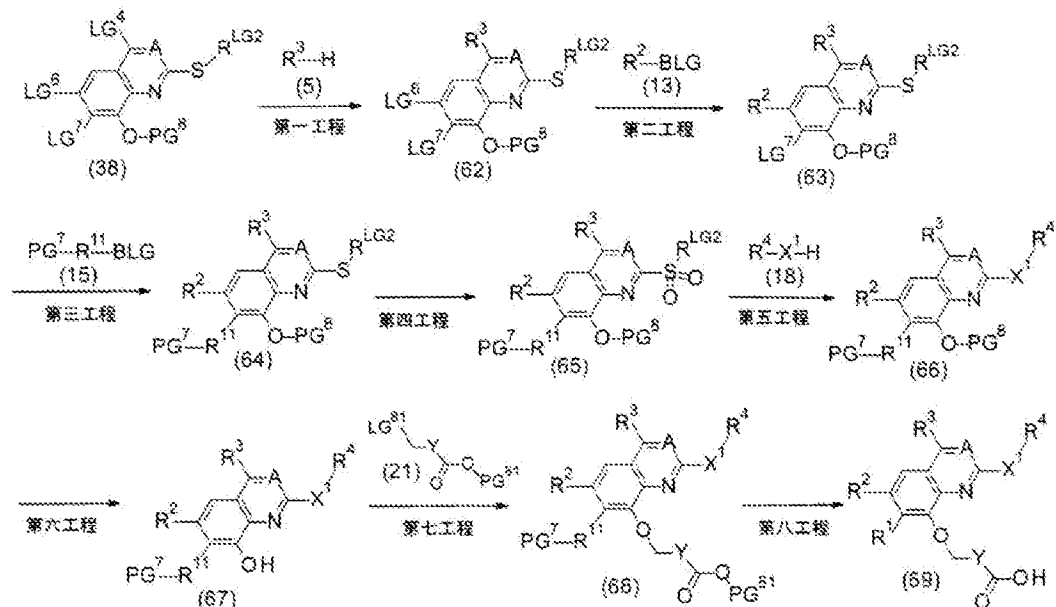
[0142] （第四工程）

本工程は化合物（60）と化合物（2）とをアミド化反応に付すことにより化合物（61）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8）

## [化57]



[0144] 本製法は、製造方法4の原料化合物である化合物(69)を製造する方法である。

## [0145] (第一工程)

本工程は化合物(38)と化合物(5)とのイプソ置換反応により化合物(62)を製造する方法である。

反応条件は原料合成5の第三工程と同様である。

## [0146] (第二工程)

本工程は化合物(62)と化合物(13)である $R^2$ -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(63)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第五工程と同様である。

## [0147] (第三工程)

本工程は化合物(63)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(64)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第五工程と同様である。

なお、化合物(64)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。

[0148] (第四工程)

本工程は化合物(64)の酸化反応により化合物(65)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第七工程と同様である。

なお、化合物(65)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、キラルカラムを用いたSFCによる分割等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。

[0149] (第五工程)

本工程は化合物(65)と化合物(18)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1の第三工程と同様である。

[0150] (第六工程)

本工程は化合物(66)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(67)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第九工程と同様である。

[0151] (第七工程)

本工程は化合物(67)と化合物(21)より化合物(68)を製造する方法である。

反応条件は原料合成1の第十工程と同様である。

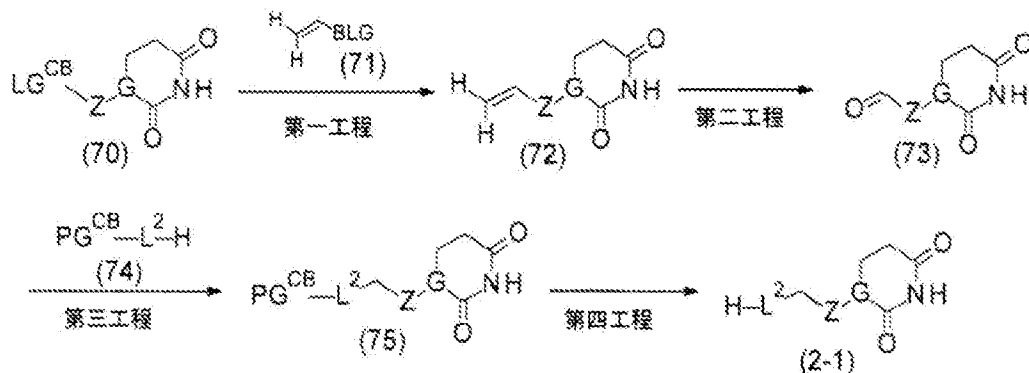
[0152] (第八工程)

本工程は化合物(68)を脱保護反応に付すことにより化合物(69)を製造する方法である。

反応条件は製造方法2に記載の工程と同様である。

[0153] (原料合成 9)

[化58]



(式中、LG<sup>CB</sup>は脱離基を示し、PG<sup>CB</sup>はL<sup>2</sup>中に含まれるNHの保護基を示す。)

[0154] 本製法は、製造方法 1 の原料化合物である化合物 (2) のうち、-L<sup>2</sup>-が置換されていてもよい窒素原子を 2 個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、-L<sup>35</sup>-が-CH<sub>2</sub>-である、化合物 (2-1) を製造する方法である。

[0155] (第一工程)

本工程は、化合物 (70) と化合物 (71) との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物 (72) を製造する方法である。

反応条件は原料合成 1 の第五工程と同様である。

[0156] (第二工程)

本工程は、化合物 (72) からアルデヒド体である化合物 (73) を製造する方法である。

本反応は、有機塩基存在下、反応に不活性な溶媒中に化合物 (72) と四酸化オスミウムとを冷却下から室温において反応させることにより、対応する 1,2-ジオール化合物を得たのちに、反応混合物に過ヨウ素酸類を加えることにより、当該 1,2-ジオールを酸化することで、アルデヒド体である化合物 (73) を得る反応である。ここで用いられる溶媒としては、tBuOH等のアルコール類、THF、Dioxane、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトン、及びそれらと水との混合溶媒等が挙げられる。また、ここで用いられる有機塩基としては、ピリジ

ン、2,6-ルチジンなどが挙げられ、ここで用いられる過ヨウ素酸類としては、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸等が挙げられる。

[0157] (第三工程)

本工程は、化合物(73)とアミン化合物である化合物(74)を用いて、還元的アミノ化反応により化合物(75)を製造する方法である。

反応条件は原料合成4の第三工程の $-R^2$ が $-CH_3$ の場合と同様である。

[0158] (第四工程)

本工程は、化合物(75)を脱保護反応に付すことにより、化合物(2-1)を得る反応である。

反応条件は、製造方法2と同様である。

[0159] 式(1)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0160] 試験例1 ヒトKRAS G12V変異陽性膵癌株PA-TU-8902に対するRAS G12V分解作用の評価

RAS G12V発現量をCell ELISA法により測定することで、被験化合物によるRAS G12V分解作用を評価した。

PA-TU-8902細胞(DSMZ, ACC 179)を1ウェルあたり $1.5 \times 10^4$ 細胞となるように、 $36 \mu\text{L}$ ずつ384ウェルプレート(Greiner bio-one社)に播種した。細胞培養条件は、10% 牛胎児血清(Cytiva社)を含むDMEM培地(Sigma-Aldrich社)を用いて、5%  $\text{CO}_2$ 存在下 $37^\circ\text{C}$ で行った。

翌日、被験化合物(終濃度 $3 \mu\text{M}$ から $0.1 \text{ nM}$ の範囲で10点)、陽性対照として終濃度 $3 \mu\text{M}$ の実施例番号7の化合物、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるジメチルスルホキシド(DMSO)を新鮮な培地で100倍希釈し、 $4 \mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加後、24時間培養した。

翌日、培養上清を除き、各ウェルに4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液(FUJIFILM Wako社)を $20 \mu\text{L}$ 添加し、30分室温で静置することで細胞を固定した。その後、上清を除き、0.1% Triton X-100(Amersham Biosciences社)含有Phosphate buffered saline(PBS)を $20 \mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加した。室温で10分間静置後、上清を除き、PBSを $25 \mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加し、上清を

除去することで各ウェルを洗浄することを計2回行った。以降の洗浄操作は同様にして実施した。次に、上清を除き、0.5% sodium dodecyl sulfate (SDS ; ThermoFisher Scientific社) 含有PBSを20 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加し、室温で10分間静置後、プレートを送心することで上清を除去した。PBSによる洗浄を行った後、遠心により上清を除き、ブロッキング溶液 (PVDF Blocking Reagent for Can Get Signal [TOYOBO社]) を20 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加した。30分間室温で静置後、遠心により上清を除き、1次抗体として抗Ras (G12V Mutant Specific) 抗体 (Ras (G12V Mutant Specific) (D2H12) Rabbit mAb ; Cell Signaling Technology社 ; 500倍希釈) と抗 $\beta$ -Actin抗体 (Anti-beta Actin antibody ; Abcam社 ; 5,000倍希釈) をCan Get Signal Solution 2 (TOYOBO社) で希釈した溶液を15 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加して、一晩4 $^{\circ}$ Cで静置した。

翌日、遠心により上清を除き、PBSによる洗浄を行った。遠心により上清を除き、2次抗体として抗ウサギIgG抗体 (IRDye 800CW Goat anti-Rabbit IgG ; LI-COR Biosciences社) と抗マウスIgG抗体 (IRDye 680RD Donkey anti-Mouse IgG ; LI-COR Biosciences社) をCan Get Signal Solution 2で1,000倍希釈した溶液を15 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加した。室温で1時間静置後、遠心により上清を除き、PBSによる洗浄を行った。上清を除いた後に、そのままプレートを室温で2時間以上風乾させ、Aerius (LI-COR Biosciences社) にて700nmと800nmの蛍光シグナルを測定した。

$\beta$ -Actinのシグナル値で補正した、DMSO添加時のRAS G12Vシグナル値を0%、終濃度3 $\mu$ Mの実施例番号7の化合物の添加時のRAS G12Vシグナル値を100%とし、RAS G12Vの分解率を算出した。最も高い分解作用を示した化合物濃度における分解率をDmaxとし、Dmaxを示した化合物濃度までの分解率を基に、RAS G12Vの50%分解値 (DC<sub>50</sub>) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。いくつかの式 (1) の被験化合物の結果を下表に示す。

[0161]

[表1]

| Ex | DC <sub>50</sub> (nM) | Dmax (%) | Ex | DC <sub>50</sub> (nM) | Dmax (%) |
|----|-----------------------|----------|----|-----------------------|----------|
| 1  | 6                     | 77       | 11 | 11                    | 88       |
| 2  | 4                     | 89       | 12 | 13                    | 87       |
| 3  | 29                    | 74       | 13 | 27                    | 104      |
| 4  | 7                     | 83       | 14 | 4                     | 100      |
| 5  | 5                     | 97       | 15 | 92                    | 85       |
| 6  | 14                    | 99       | 16 | 162                   | 95       |
| 7  | 38                    | 103      | 17 | 9                     | 70       |
| 8  | 5                     | 81       | 18 | 65                    | 78       |
| 9  | 6                     | 88       | 19 | 26                    | 78       |
| 10 | 6                     | 88       | 20 | 29                    | 85       |

[0162] 試験例2 ヒトKRAS G12V変異陽性膵癌株PA-TU-8902に対するERKリン酸化阻害作用の評価

KRASシグナルの下流にあるERKの202番目のスレオニン (Thr202) および204番目のチロシン (Tyr204) のリン酸化をCell ELISAにより測定することで、被験化合物によるERKリン酸化阻害作用を評価する。

PA-TU-8902細胞を1ウェルあたり $5.0 \times 10^3$ 細胞となるように、36  $\mu$ L/ウェルずつ384ウェルプレートに播種する。細胞培養は、試験例1と同じ条件で行う。

翌日、被験化合物（終濃度3  $\mu$ Mから0.3nMの範囲で9点）、陽性対照として終濃度300nMのトラメチニブ（MEK阻害剤）、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを新鮮な培地で100倍希釈し、4  $\mu$ Lずつ各ウェルに添加後、24時間培養する。培養後速やかに、各ウェルに30%グリオキサール液（40%グリオキサール [ナカライテスク株式会社]をPBSで希釈）を30  $\mu$ L添加し、1時間30分室温で静置することで細胞を固定する。その後、プレートを遠心（110 xg, 7秒間、以下特記しない限り遠心は同条件で行う）することで上清を除き、0.1% Triton X-100含有PBSを20  $\mu$ Lずつ各ウェルに添加する。10分間室温静置後、遠心により上清を除き、さらに同じ操作を繰り返す。次に、0.5%SDS含有PBSを20  $\mu$ Lずつ各ウェルに添加し、室温で30分間静置後、遠心することで上清を除去する。続いて、ブロッキング溶液（Intercept Blocking Buffer）を20  $\mu$ Lずつ各ウェルに添加して1時間室温で静置する。遠心により上清を除

き、1次抗体としてブロッキング溶液で2,500倍希釈したERK(Thr202/Tyr204)のリン酸化抗体 (Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) (D13.14.4 E) XP Rabbit mAb ; Cell Signaling Technology社) を15 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加して、4℃にて一晩静置する。

翌日、プレートを遠心して上清を除き、0.05% Tween-20含有PBS (Thermo Scientific社 ; 20x PBS Tween-20をイオン交換水で20倍希釈して使用) を50 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加し、遠心により上清を除去することで各ウェルを洗浄する。洗浄は計3回行う。洗浄後、2次抗体としてブロッキング溶液で1,000倍希釈した抗ウサギ抗体を15 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加して、1時間室温で静置する。プレートを遠心することにより上清を除き、0.05% Tween-20含有PBSで1次抗体反応後と同様に、各ウェルを3回洗浄する。3回目の洗浄後の遠心は、171xg, 17秒間行う。上清を除いた後に、そのままプレートを室温で3時間以上風乾させ、Aeriusにて800nmの蛍光シグナルを測定する。

DMS0添加時のシグナル値を0%阻害、300nMのトラメチニブ添加時のシグナル値を100%阻害とし、50%阻害値 (IC<sub>50</sub>) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出する。

[0163] 試験例3 ヒトKRAS G12V変異陽性膵癌株PA-TU-8902に対する足場非依存的細胞増殖阻害作用の評価

スフェロイド3次元培養により、被験化合物による足場非依存的な細胞増殖阻害作用を評価した。

PA-TU-8902細胞を1ウェルあたり5x10<sup>2</sup>細胞となるように、36 $\mu$ L/ウェルずつ細胞低吸着U底384ウェルプレート (Prime Surface : 住友ベークライト社) に播種した。細胞培養は、試験例1と同じ条件で行った。

翌日、被験化合物 (終濃度3 $\mu$ Mから0.1nMの範囲で8から10点)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMS0を新鮮な培地で100倍希釈し、4 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加した。6日間、5%CO<sub>2</sub>存在下37℃で培養した後、CellTiter-Glo 2.0 (Promega社) を20 $\mu$ Lずつ各ウェルに添加した。常温にて1時間プレートミキサー (FINEPCR社) を用いて攪拌した後、ARVO X3 (PerkinElmer社) に

て発光シグナルを測定した。

DMSO処理におけるシグナル値を0%阻害、細胞非存在下培地のみにおけるシグナル値を100%阻害とし、50%阻害値 ( $IC_{50}$ ) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。いくつかの式 (1) の被験化合物の結果を下表に示す。実施例番号17については30nMにおける阻害率を算出した。なお、50% inhibition @30nMとは、被験化合物が30nMの濃度で50%の阻害活性を有することを示す。

[0164] [表2-1]

| Ex | $IC_{50}$ (nM) | Ex | $IC_{50}$ (nM)       |
|----|----------------|----|----------------------|
| 1  | 42             | 11 | 18                   |
| 2  | 21             | 12 | 33                   |
| 3  | 67             | 13 | 55                   |
| 4  | 74             | 14 | 12                   |
| 5  | 15             | 15 | 139                  |
| 6  | 26             | 16 | 255                  |
| 7  | 55             | 17 | 50% inhibition @30nM |
| 8  | 48             | 18 | 149                  |
| 9  | 47             | 19 | 68                   |
| 10 | 22             | 20 | 85                   |

[表2-2]

| Ex | $IC_{50}$ (nM) |
|----|----------------|
| 21 | 11             |
| 22 | 5              |

[0165] 試験例4 ヒトKRAS G12V変異陽性肺線癌株LCLC-97TM1に対する足場非依存的細胞増殖阻害作用の評価

スフェロイド3次元培養により、被験化合物による足場非依存的な細胞増殖阻害作用を評価した。

LCLC-97TM1細胞 (DSMZ, ACC 388) は1ウェルあたり $7.5 \times 10^2$ 細胞となるように、36  $\mu$ L/ウェルずつ細胞低吸着U底384ウェルプレート (Prime Surface: 住友ベークライト社) に播種した。細胞培養条件は、10% 牛胎児血清を含むRPM I-1640培地 (富士フィルム和光純薬社) を用いて、5%CO<sub>2</sub>存在下37℃で行っ

た。

翌日、被験化合物（終濃度 $10\mu\text{M}$ から $0.1\text{nM}$ の範囲で9点）、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを新鮮な培地で100倍希釈し、 $4\mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加した。6日間、5%CO<sub>2</sub>存在下37℃で培養した後、CellTiter-Glo 2.0（Promega社）を $20\mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加した。室温にて1時間プレートミキサー（FINEPCR社）を用いて攪拌した後、ARVO X3（PerkinElmer社）にて発光シグナルを測定した。

DMSO処理におけるシグナル値を生存率100%、細胞非存在下培地のみににおけるシグナル値を生存率0%とし、50%生存値（IC<sub>50</sub>）をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。

[0166] 試験例5 ヒトKRAS G12V変異陽性膵癌株PA-TU-8902担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価

PA-TU-8902細胞を、試験例1と同じ条件で細胞培養する。PA-TU-8902細胞を回収してPBSで懸濁し、2等量のVitroGel Hydrogel Matrix（TheWell Bioscience社）を加えて $1.0\text{--}3.0\times 10^7$ 個/mLに調製した細胞懸濁液を4-6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）皮下に $100\mu\text{L}$ の容量で植え付ける。植え付け約2週間後、各群間の腫瘍体積および体重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する。試験は溶媒群および被験化合物投与群各5匹で行う。化合物はエタノール（FUJIFILM Wako社）、5%ブドウ糖液（大塚製薬社）、1M塩酸（関東化学社）、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（ROQUETTE社）、HCO-40（日光ケミカルズ社）、1M水酸化ナトリウム水溶液（関東化学社）を液量比4:84.4:1.1:1:9:0.5の溶媒に溶解する。溶媒により溶解した被験化合物または溶媒を尾静脈内投与する。投与は1週間に1回または2回で、最大3週間投与する。腫瘍径および体重の測定は1週間に2回行う。腫瘍体積の算出には以下の式を用いる。

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

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、最終測定日の溶媒群の腫瘍体積を0%阻害として算出する。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(%)を算出する。

[0167] 試験例 6 ヒトG12V変異KRAS陽性肺腺癌株LCLC-97TM1担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価

細胞培養は、試験例 4 と同じ条件で行った。LCLC-97TM1細胞を回収してPBSで懸濁し、2倍等量のVitroGel Hydrogel Matrix (TheWell Bioscience社) を加え、1匹あたり $3.0 \times 10^6$ 個/100  $\mu$ Lに調製した細胞懸濁液を4-6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。植え付け約2-3週間後、各群間の腫瘍体積がほぼ同等となるよう群分けを行い、被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群および被験化合物投与群各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、尾静脈内投与する。溶媒は、試験例 5 同じものを用いた。投与は1週間に1回、合計2回投与する。腫瘍径および体重の測定は1週間に2回行った。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

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

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、最終測定日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。

[0168] 上記試験の結果、いくつかの式(1)の化合物においてG12V変異KRASの分解を誘導する作用が確認された。また、いくつかの式(1)の化合物においてヒトG12V変異KRAS陽性膵臓癌及び／又は肺癌株に対する細胞増殖阻害作用が確認された。また、いくつかの式(1)の化合物においてヒトG12V変異KRAS陽性肺癌株の担癌マウスにおける抗腫瘍作用が確認された。従って、式(1)の化合物は、膵臓癌及び／又は肺癌、特に、KRAS G12V変異陽性膵臓癌及び

／又は肺癌の治療等に使用できる。

[0169] 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。

[0170] 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。

[0171] 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。

[0172] 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。

[0173] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/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0.0001~10mg/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0.001~100mg/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応じて適宜決定される。

[0174] 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。

[0175] 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

[0176] 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に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。

[0177] 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。

[0178] 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。

[0179] 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(30.9 g)をTHF(310 mL)に懸濁し、氷冷下で水酸化ナトリウム(1M 水溶液、147 mL)を内温12℃以下になるように滴下し、氷冷下で2時間攪拌した。塩化水素(1M 水溶液、147 mL)および水(700 mL)を含む三角フラスコ中に、氷冷下で反応液を注ぎ、2時間室温攪拌した。不溶物を水で洗浄しながら濾取し、40℃で終夜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(24.6 g)を固体として得た。

[0180] 製造例 2

窒素雰囲気下、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)と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、同温度で2.5時間攪拌した。室温まで放冷し、不溶物をTHF(500 mL)で洗浄しながら濾別した。濾液を濃縮して得られた固体にMeOH(210 mL)を加え、室温で1時間攪拌して懸濁洗浄した。MeOH(100 mL)を用いて不溶物を濾取し、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。

[0181] 製造例 3

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(29 g)のジクロロメタン(300 mL)懸濁液に、エタンチオール(5 mL)及びDABCO(11 g)を室温に加え、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。クロロホルムを加え、分液操作で有機層と水層を分離し、水層をクロロホルムで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、減圧下濃縮し、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(32 g)を固体として得た。

[0182] 製造例 4

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。

[0183] 製造例 5

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)、シクロプロピルボロン酸(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。

[0184] 製造例 6

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)、DIX(500 mL)及び水(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。

#### [0185] 製造例 7

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3.7 : 1のジアステレオマー混合物、22.6 g)をジクロロメタン(300 mL)に溶解し、氷冷下でm-クロロ過安息香酸(約30%含水、15 g)を加え(内温：5-10℃)、窒素雰囲気下、2時間室温で撹拌した。反応混合物に、氷冷下でチオ硫酸ナトリウム五水和物(14 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分間室温で撹拌した後、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およ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、濃縮した。得られた残渣にiPrOH(600 mL)を加え、室温で終夜撹拌した。生じた不溶物を濾取し、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

エニルエトキシ]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、9.5 g、製造例7-2)を固体として得た。濾液を濃縮し、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(軸不斉の立体配置が未決定である単一のジアステレオマー、15.5 g、製造例7-1)を泡状固体として得た。

[0186] 製造例 8

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(1386 mg)、(2S)-2-メトキシプロパン-1-オール(189  $\mu$ L)のTHF(20 mL)溶液に、氷-MeOH浴中、tBuOK(254 mg)を加え、窒素雰囲気下、同温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、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(1.25 g)を油状物として得た。

[0187] 製造例 9

4-ブロモ-6-フルオロ-1H-インダゾール(235 g)、TEA(183 mL)、ジクロロメタン(1880 mL)の混合物に、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、水層をジクロロメタン(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°C、2時間)した後、濾取、減圧下で乾燥して4-ブロモ-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。

[0188] 製造例 10

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℃、窒素雰囲気下でリチウムジイソプロピルアミド(2M THF溶液、214.28 mL)を加え、混合物を-78℃で2.5時間攪拌した。-78℃でヨウ化メチル(26.68 mL)を加えて、25℃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。

[0189] 製造例 1 1

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)、DOX(1000 mL)の混合物に、窒素雰囲気下、室温で酢酸パラジウム(II)(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。濾液を減圧下で濃縮し、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。

[0190] 製造例 1 2

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(1.25 g)のMeOH(15 mL)、THF(15 mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(1.62 g)及び10%Pd/C(約50%含水、609 mg)を加え

、水素雰囲気下常温常圧で3時間攪拌した。10%Pd/C(約50%含水、304 mg)を追加し、水素雰囲気下常温常圧で3時間攪拌した。クロロホルム／iPrOH(4／1)及びEtOH／水(10／1)を用いてセライト(登録商標)濾過し、濾液を濃縮した。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、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]キナゾリン-8-オール(923 mg)を固体として得た。

[0191] 製造例 1 3

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]キナゾリン-8-オール(1115 mg)のDMF(10 mL)溶液に室温でDIPEA(1036  $\mu$ L)、4-(クロロメチル)安息香酸tert-ブチル(515 mg)、炭酸セシウム(2220 mg)を順に加え、窒素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、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)にて精製し、4-[(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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(1347 mg)を固体として得た。

[0192] 製造例 1 4

室温にて、4-[(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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(1347 mg)のTHF(20 mL)溶液に対し、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(216 mg)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.08 mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過及び濃縮

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、4-[(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]-4-ヒドロキシ-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]安息香酸tert-ブチル(966 mg)を固体として得た。

[0193] 製造例 17

4-[(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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸メチル(100 mg)のTHF(1 mL)、MeCN(1 mL)溶液に室温にて水酸化ナトリウム(1M 水溶液、1000  $\mu$ L)を加え、50°Cにて5時間攪拌した。塩化水素(1M 水溶液、1000  $\mu$ L)と水を加え、クロロホルム／iPrOH(4／1)にて抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過及び濃縮し、4-[(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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(111 mg)を油状物として得た。

[0194] 製造例 20

氷冷下、N,N-ジメチルエチレンジアミン(6 mL)のTHF(50 mL)溶液に、氷冷下にてCDI(8.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に対し、室温にて、iPrOH(50 mL)及びアゼチジン-3-オール塩酸塩(5 g)を加え、アルゴン雰囲気下、80°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／MeOH／28%アンモニア水)にて精製し、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシアミド(9.67 g)を油状物として得た。

[0195] 製造例 21

4-[(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]-4-ヒドロキシ-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]安息香酸tert-ブチル(100 mg)のTHF(2 mL)溶液にPyBOP(180 mg)、炭酸セシウム(120 mg)を室温に加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。室温にて、アゼチジン-3-カルボニトリルモノ(トリフルオロ酢酸)塩(150 mg)のTHF(2 mL)、DIPEA(0.5 mL)溶液、および、炭酸セシウム(140 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾過した。濾液を減圧下濃縮し、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、4-[(7M)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(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]安息香酸tert-ブチル(73.1 mg)を固体として得た。

[0196] 製造例 2 2

4-[(7M)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(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]安息香酸tert-ブチル(72 mg)、ジクロロメタン(2 mL)の混合物に、TFA(0.4 mL)を室温に加え、同温にて終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/iPrOH(4/1)で抽出し、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、濾過及び減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過及び減圧下濃縮し、4-[(7M)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(67.1 mg)を固体として得た。

[0197] 製造例 2 9

4-[(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]-4-ヒドロキシ-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]安息香酸tert-ブチル(50 mg)のTHF(5 mL

)溶液にPyBOP(80 mg)、炭酸セシウム(50 mg)を室温にて加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。室温にて(S)-アゼチジン-2-カルボキサミド(45 mg)および、炭酸セシウム(68 mg)を加え、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。室温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過及び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチルからクロロホルム／MeOH)にて精製し、4-[(7M)-4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(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]安息香酸tert-ブチル(80 mg)を油状物として得た。

[0198] 製造例 30

4-[(7M)-4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(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]安息香酸tert-ブチル(80 mg)のジクロロメタン(5 mL)溶液に室温でTFA(1 mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／MeOH)で精製し、4-[(7M)-4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(45 mg)を固体として得た。

[0199] 製造例 38

4-[(4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ]-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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(320 mg)をTHF(6.2 mL)に溶解し、室温で4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(66 mg)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。室温で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム／iPrOH(4／1)で2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過及び減圧下濃縮し、4-[(6-

シクロプロピル-2-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-ヒドロキシキナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(222 mg)を油状物として得た。

[0200] 製造例 4 0

4-([4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-6-シクロプロピル-2-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(245 mg)、ジクロロメタン(5 mL)の混合物にTFA(1.5 mL)を室温に加え、同温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(MeCN/0.1%ギ酸水溶液)にて精製し、低極性側のピーク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、クロロホルム/iPrOH(4/1)で2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過及び減圧下濃縮し、4-([4-[(7M)-4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-6-シクロプロピル-2-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロポキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-8-イル]オキシ}メチル)安息香酸(単一のジアステレオマー、36 mg)を固体として得た。

[0201] 製造例 4 3

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-ヒドロキシ-2-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ}キナゾリン-8-イル]オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(147 mg)をTHF(6 mL)に溶解し、室温にて炭酸セシウム(130 mg)及びPyBOP(210 mg)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。(S)-アゼチジン-2-カルボキサミド(67 mg)及び炭酸セシウム(220 mg)を加え、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、クロロホルムで3回抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(MeCN/0.1%ギ酸水溶液)にて精製し、低極性側のピークを含むフラクションを集め、濃縮した。残渣をMeCN/水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルム/iPrOH(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し、濾過及び濃縮し、4-([[(7M)-4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-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-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ}キナゾリン-8-イル]オキシ}メチル)安息香酸tert-ブチル(単一のジアステレオマー、66 mg)を固体として得た。

[0202] 製造例 5 1

酢酸(60  $\mu$ L)を1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒド(286 mg)、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン(405 mg)のジクロロメタン(2.5 mL)及びN-メチル-2-ピロリドン(5 mL)の混合物に加え、室温にて30分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(424 mg)を加え、室温にて16時間撹拌した。水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、暫く撹拌した。酢酸エチルにて2回抽出し、併せた有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/iPrOH)にて精製し、(2S)-4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(470 mg)を泡状固体として得た。

[0203] 製造例 5 2

塩化水素(4M D0X溶液、8 mL)を(2S)-4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(490 mg)及びジクロロメタン(10 mL)の混合物に加え、アルゴン雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。イソプロピルエーテルを加えて懸濁し、不溶物を濾取し、減圧下乾燥し、3-(3-メチル-5-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン n 塩酸塩(450 mg)を固体として得た。

[0204] 製造例 5 3

1-(6-ブromo-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(4143 mg)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(6869 mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1047 mg)、炭酸セシウム(8355 mg)をDIX(90 mL)及び水(21 mL)に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温へと放冷後、水を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出した。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し、濾過及び減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルからクロロホルム/MeOH)で精製し、1-(6-エテニル-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(3565 mg)を固体として得た。

[0205] 製造例 5 4

1-(6-エテニル-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(1590 mg)をDIX(200 mL)と水(30 mL)に溶かし、四酸化オスミウム(VII I)(2.5 wt% tBuOH溶液、18.3 g)と2,6-ルチジン(1369  $\mu\text{L}$ )を加えた。氷冷下で反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(5023 mg)を徐々に加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下でチオ硫酸ナトリウム五水和物(30 g)の水溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで5回抽出し、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した。濾過及び減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルからクロロホルム/MeOH)で精製した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル(2/1)を用いて濾過することで、3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボアルデヒド(1344 mg)を固体として得た。

[0206] 製造例 6 2

6-{[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル}-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(68 mg)とジクロロメタン(1 mL)の混合物に、氷浴下TFA(1 mL)を加えて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH)で精製し、1-{6-[2,6-ジアザスピロ[3

.3]ヘプタン-2-イル)メチル]-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル}-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(68 mg)を泡状固体として得た。

[0207] 製造例 6 5

室温にて、2-アミノ-4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸(30 g)のN-メチル-2-ピロリドン(60 mL)懸濁液に対し、オルト酢酸トリメチル(32 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、110℃にて終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、MeOHを加えて懸濁させた。不溶物を濾取し、減圧下50℃で終夜乾燥したところ、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(21.5 g)を固体として得た。

[0208] 製造例 6 6

アルゴン雰囲気下、氷冷下にて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(21.5 g)のTHF(250 mL)懸濁液に対し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1M THF溶液、160 mL)を滴下ロートを用いて20分間かけて加えた。その後、アルゴン雰囲気下、40℃にて1時間攪拌した。氷冷下、水を加えて反応を停止し、酢酸エチル及び水で希釈、分液操作にて有機層と水層を分離し、有機層を2回水で抽出した。集めた水層に氷冷下、塩化水素(1 M 水溶液、200 mL)をゆっくり加えたところ固体が析出した。不溶物を濾取し、水及びMeOHで洗った後、減圧下50℃で終夜乾燥したところ、7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨードキノリン-2,4-ジオール(17.7 g)を固体として得た。

[0209] 製造例 6 7

窒素雰囲気下、7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨードキノリン-2,4-ジオール(21.24 g)の塩化ホスホリル(95.2 mL)懸濁液に氷冷下にてDIPEA(30 mL)を5分かけて滴下し、110℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、MeCN(100 mL)を加え、氷冷下で30分攪拌した。不溶物をMeCN(100 mL)用いて濾取した。得られた固体をMeCN(50 mL)及び氷水(200 mL)に懸濁させ、30分間攪拌した。不溶物を水/MeCN(5/1、250 mL)を用いて濾取したところ、7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン(18.95 g)を固体として得た。

[0210] 製造例 6 8

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 (4.4 g) のN-メチル-2-ピロリドン (45 mL) 懸濁液にDABCO (1.3 g) を加え、40℃で2時間攪拌後、エタニチオール (850  $\mu$ L) を加え60℃で4時間攪拌した。室温に冷却後、水 (200 mL) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物を濾取し、減圧下乾燥することで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 (4.33 g) を固体として得た。

[0211] 製造例 7 O

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン (1 g) をDMAc (10 mL) に溶かし、アルゴン雰囲気下、tBuOK (600 mg) を加えて室温で10分攪拌し、アルコキシドを調製した。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 (2.12 g) をDMAc (10 mL) に溶かし、アルゴン雰囲気下、氷塩浴中、調製したアルコキシド溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した。氷冷下にて反応混合物に水を加え、同温度にて30分攪拌し、不溶物を濾取した後、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/クロロホルム/MeOH) で精製し、3-({7-ブromo-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)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.48 g) を泡状固体として得た。

[0212] 製造例 7 3

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)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に由来する約 3.5 : 1 のジアステレオマー混合物、5.98 g) にMeOH (120 mL) を加え、50℃にて1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。不溶物である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)アゼチジン-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、1.82 g) をMeOHで洗浄しながら濾別し、濾液を減圧濃縮し、目的とする3-({(7M)-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)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(単一のジアステレオマー、3.43 g)を泡状固体として得た。

[0213] 製造例 7 4

3-({(7M)-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)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(950 mg)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、氷冷下にてm-クロロ過安息香酸(約30%含水、600 mg)を加え、同温度にて2時間攪拌した。氷冷下にてチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌後、クロロホルムで2回抽出、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH)で精製し、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-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)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(752 mg)を泡状固体として得た。

[0214] 製造例 7 9

氷冷下、N,N-ジメチルエチレンジアミン(90  $\mu$ L)のTHF(3 mL)溶液に、CDI(130 mg)を加え、窒素雰囲気下、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸メチル(100 mg)のiPrOH(3 mL)溶液を加え、窒素雰囲気下、90°Cで30分攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH)で精製し、4-({(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1-{2-(ジメチルアミノ)エチル}カルバモイル}アゼチジン-3-イル)オキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル]安息

香酸メチル(89 mg)を泡状固体として得た。

[0215] 製造例 8 8

(3S)-4-{[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル}-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1730 mg)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、氷冷下で、DIPEA(2 mL)及びメタンスルホニルクロリド(650  $\mu$ L)を加えて、窒素雰囲気下、氷冷下にて1時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を併せて、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(3S)-4-{[4-(クロロメチル)フェニル]メチル}-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1550 mg)を固体として得た。

[0216] 製造例 8 9

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(5 g)のDMF(25 mL)及びTHF(25 mL)懸濁液に、室温で、4-ヒドロキシテトラヒドロピラン(1.45 mL)、DABCO(120 mg)及び炭酸セシウム(7 g)を加え、窒素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて希釈し、不溶物をセライト(登録商標)濾過により、濾別した。濾液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、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た後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、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(3.9 g)を固体として得た。

[0217] 製造例 9 7

3-シアノアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(330 mg)のジクロロメタン(10 mL)溶液に対し、氷冷下でTFA(2 mL)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮することでアミンを調製した。別フラスコにて、4-[(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]-4-ヒドロキシ-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]安息香酸tert-ブチル(300 mg)のMeCN(10 mL)溶液に、室温にてTEA(120  $\mu$ L)及びPyAOP(440 mg)を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。室温にて、調製したアミン及びTEA(1.1 mL)のMeCN(5 mL)溶液を加え、窒素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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)にて精製したところ、4-[(7M)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸tert-ブチル(222 mg)を固体として得た。

[0218] 製造例 9 9

3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(5 g)及びtert-ブチル(3-ヨードフェノキシ)ジ(メチル)シラン(7.85 g)の1,4-ジオキサン(200 mL)溶液に対し、窒素雰囲気下、ヨウ化銅(I)(4.07 g)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(4.59 mL)、リン酸三カリウム(13.59 g)を加え、120°Cにて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過及び減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)にて精製したところ、1-(3-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}フェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(8 g)を油状物として得た。

[0219] 製造例 1 0 0

1-(3-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}フェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(8.9 g)のTHF(90 mL)溶液に対し、TBAF(1M THF溶液、30.3 mL)を加え、窒素ガス置換を3回実施後、窒素雰囲気下、室温にて16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、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4回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル(30 mL)

に懸濁攪拌し、不溶物を濾取、減圧下乾燥した。得られた固体をMeCN／水(2／1、200 mL)に懸濁し、凍結乾燥したところ、1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(6.2 g)を固体として得た。

[0220] 製造例 101

1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(1 g)のDMF(10 mL)溶液に対し、窒素雰囲気下、室温にてヨウ化カリウム(560 mg)及び炭酸カリウム(635 mg)を加えた。反応混合物を115℃に加熱し、2-ブromo-1,1-ジメトキシエタン(468 µL)を加え、同温度にて18時間攪拌した。反応混合物をMeCNを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(MeCN／0.05%TFA水溶液)にて精製したところ、1-[3-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(940 mg)を固体として得た。

[0221] 製造例 102

1-[3-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(920 mg)のアセトン(9.2 mL)溶液に対し、塩化水素(2M 水溶液、5.55 mL)を加え、50℃にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、凍結乾燥することで、(3-{3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}フェノキシ)アセトアルデヒド(889 mg)を固体として得た。

[0222] 製造例 104

9-[2-(3-{3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}フェノキシ)エチル]-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボン酸tert-ブチル(180 mg)及びトリフルオロメタンスルホン酸(180 µL)の混合物に対し、窒素ガス置換を3回実施し、窒素雰囲気下、65℃にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、同様にして実施した反応の粗生成物(原料を270 mg使用)と併せ、MeCN(5 mL)に溶解し、逆相クロマトグラフィー(MeCN／0.05%TFA水溶液)にて精製したところ、1-{3-[2-(3,9-

ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)エトキシ]フェニル}-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン n (トリフルオロメタンスルホン酸)塩(350 mg)を固体として得た。

[0223] 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。

#### [0224] 実施例 2

HATU(38 mg)を4-[(7M)-4-(3-シアノアゼチジン-1-イル)-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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(57 mg)、3-(3-メチル-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン n 塩酸塩(40 mg)、DIP EA(100  $\mu$ L)及びDMF(2 mL)の混合物に加え、室温にて終夜撹拌した。酢酸エチル、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(MeCN/0.1%ギ酸水溶液)にて精製した。目的のフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/iPrOH(4/1)で2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過及び減圧下濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥することで、1-[(7M)-6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}アゼチジン-3-カルボニトリル(44 mg)を固体として得た。

#### [0225] 実施例 3

TFA(0.4 mL)を[(3S, 4R)-1-{6-シクロプロピル-8-({4-[(2S)-4-{1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]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}-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(58 mg)とジクロロメタン(1.2 mL)の混合物に加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(MeCN/0.1%ギ酸水溶液)にて精製した。目的物のフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/iPrOH(4/1)で2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過及び、減圧下濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥することで、3-(5-{[(3S)-4-{4-[(4-{(3S, 4R)-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル]-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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(29.1 mg)を固体として得た。

#### [0226] 実施例 5

HATU(39 mg)を4-[(7M)-4-[(2S)-2-カルバモイルアゼチジン-1-イル]-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]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(45 mg)、1-(1-メチル-6-{[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1H-インダゾール-3-イル)-1, 3-ジアジナン-2, 4-ジオン n 塩酸塩(34 mg)、DIPEA(82  $\mu$ L)及びDMF(3 mL)の混合物に加え、室温にて終夜攪拌した。酢酸エチル、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、水層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(MeCN/0.1%ギ酸水溶液)にて精製し、目的のフラクションに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/iPrOH(4/1)で3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過及び減圧下濃縮した。残渣をMeCN/水に溶解し、凍結乾燥することで、(2S)-1-[(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-{(2S)-4-{[3-(2, 4-ジオキソ-1, 3-

-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル}-2-メチル  
 ピペラジン-1-カルボニル]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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}  
 アゼチジン-2-カルボキシアミド(20 mg)を固体として得た。

[0227] 実施例 20

1-(6-{[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-ヒドロキシ-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}メチル)-3-オキソピペラジン-1-イル]メ  
 チル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(45 m  
 g)のTHF(5 mL)溶液に、PyBOP(63 mg)及び炭酸セシウム(40 mg)を室温に加え  
 、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。室温にて、(S)-アゼチジン-2-カル  
 ボキサミド(25 mg)及びDIPEA(90  $\mu$ L)を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪  
 拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩  
 化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過及び  
 減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/  
 MeOH)で精製し、(2S)-1-[(7M)-6-シクロプロピル-8-({4-[(4-{[3-(2,4-ジオ  
 キソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル}-2  
 -オキソピペラジン-1-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-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-  
 4-イル}アゼチジン-2-カルボキシアミド(31 mg)を固体として得た。

[0228] 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。

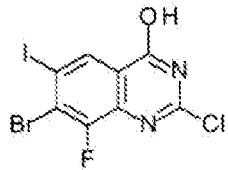
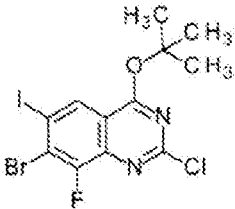
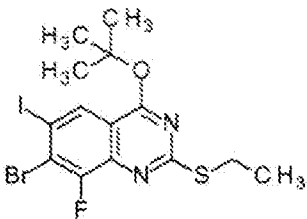
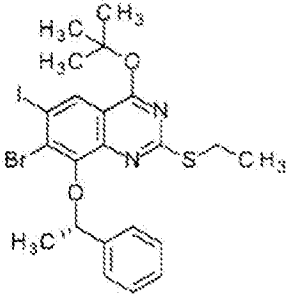
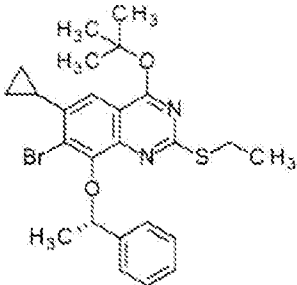
[0229] また、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

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 1は実施例1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が3:1から5:1のジアステレオマ

一混合物であることを示す。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が単一であるが立体は未決定であることを示す。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が3:1から5:1のジアステレオマー混合物であるが立体は未決定であることを示す。)。 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。）、n TfOH : n トリフルオロメタンスルホン酸（製造例番号が付された化合物は一トリフルオロメタンスルホン酸塩から三トリフルオロメタンスルホン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]<sup>+</sup>）、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]<sup>-</sup>）、NMR : DMSO-d<sub>6</sub> 中27℃の<sup>1</sup>H-NMR（500 MHz）におけるピークのδ値(ppm)、NMR(90℃) : DMSO-d<sub>6</sub> 中90℃の<sup>1</sup>H-NMR（500 MHz）におけるピークのδ値(ppm)、s : 一重線（スペクトル）、d : 二重線（スペクトル）、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）。

[0230]

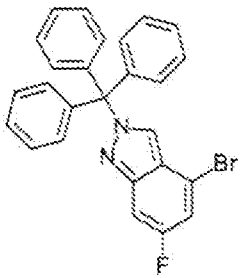
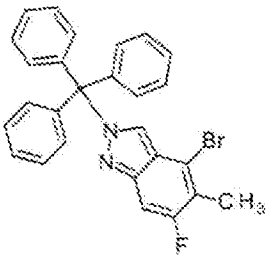
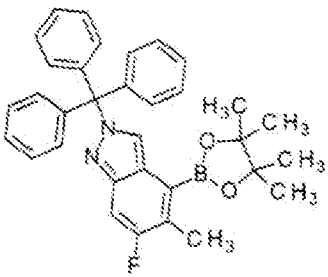
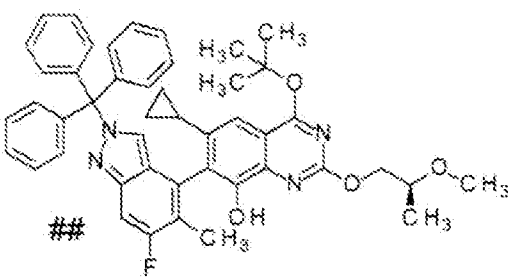
[表3-1]

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

[表3-2]

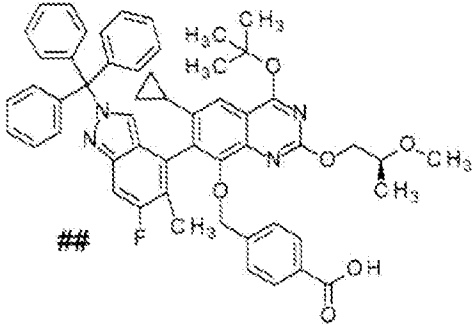
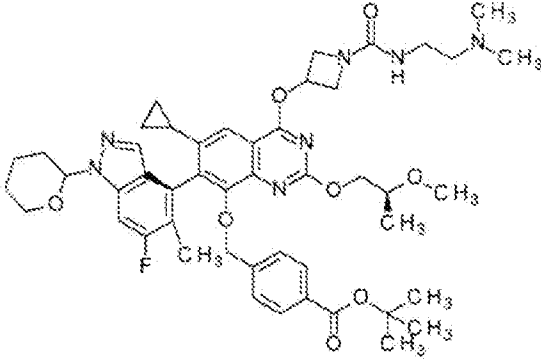
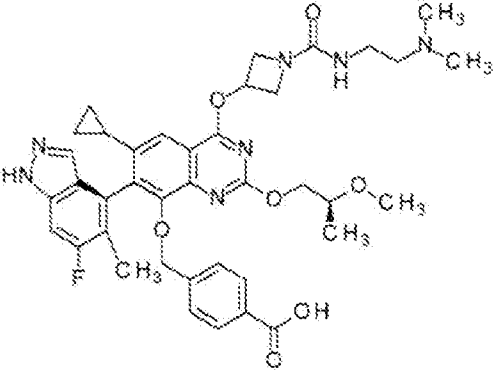
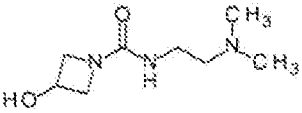
| PEx | Str     |
|-----|---------|
| 6   | <br>### |
| 7-1 | <br>##  |
| 7-2 | <br>##  |
| 8   | <br>##  |

[表3-3]

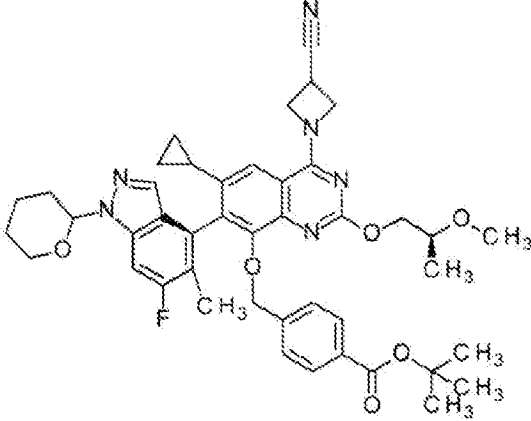
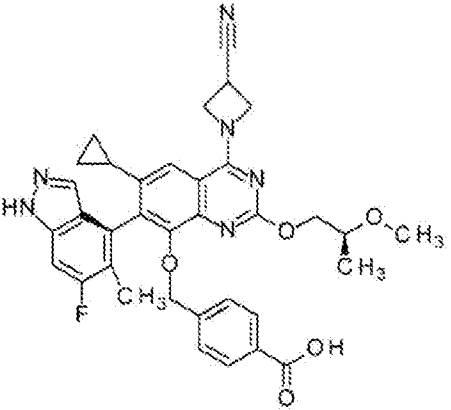
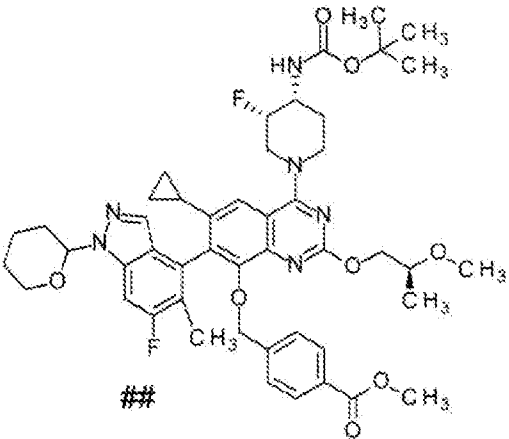
| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 9               |     |
| 10              |     |
| 11              |   |
| 12              |  |



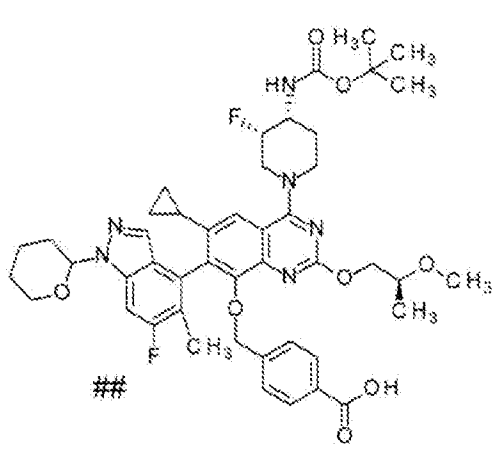
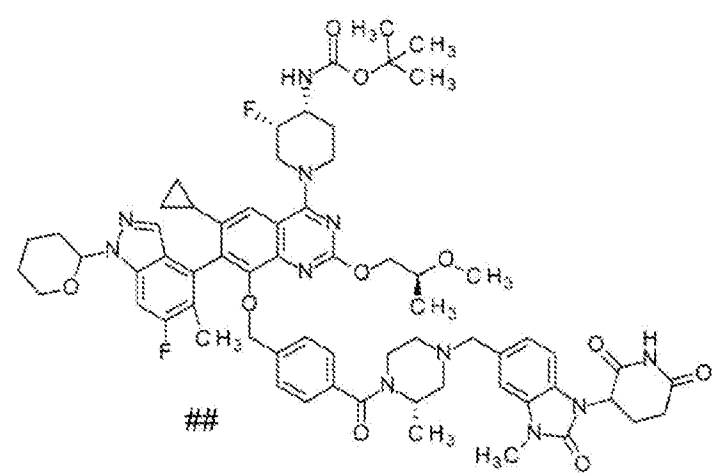
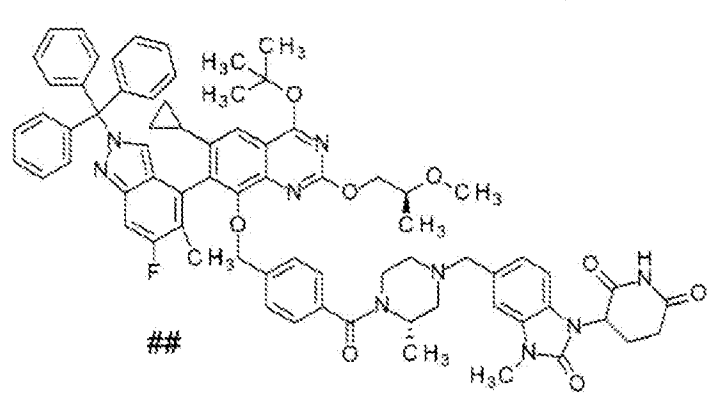
[表3-5]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 17              |    |
| 18              |  |
| 19              |  |
| 20              |  |

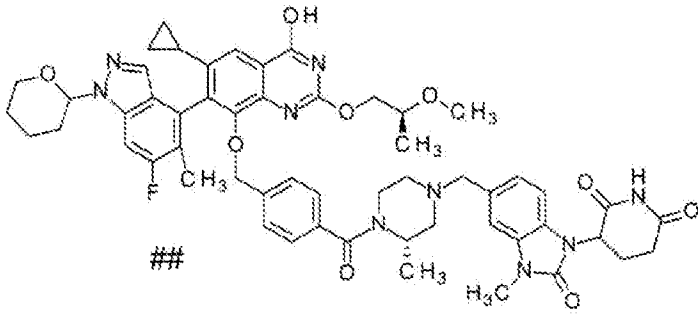
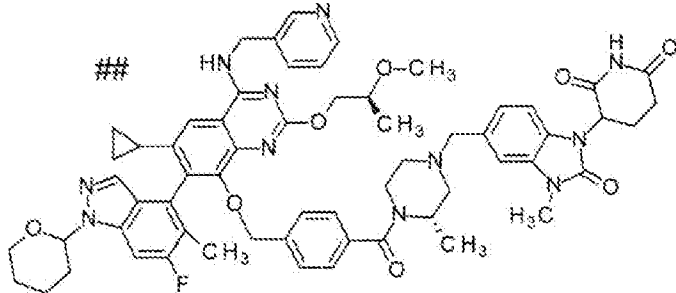
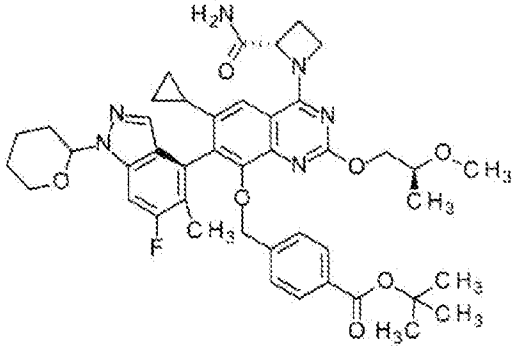
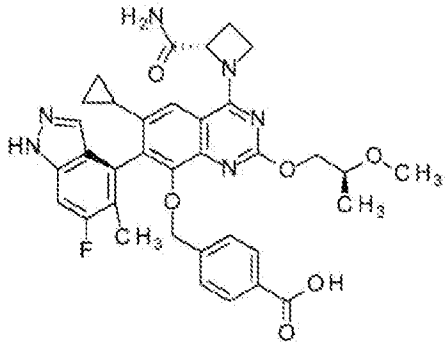
[表3-6]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 21  |    |
| 22  |   |
| 23  |  |

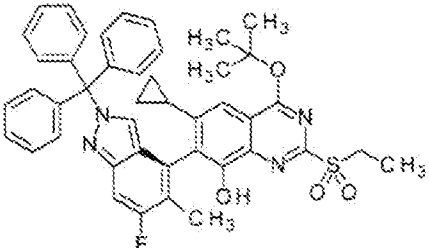
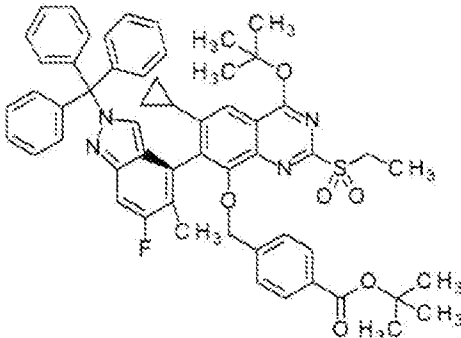
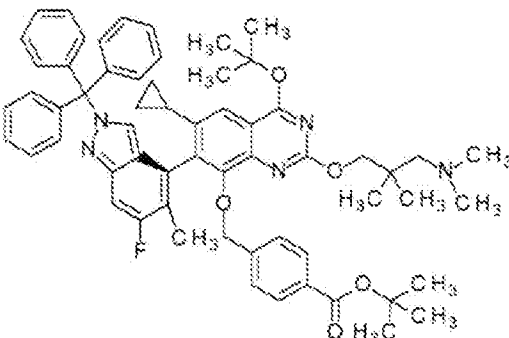
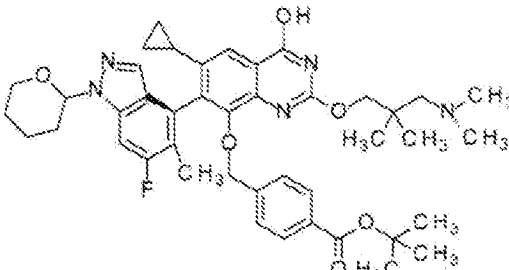
[表3-7]

| PEs | Str                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24  | <br>##   |
| 25  | <br>##  |
| 26  | <br>## |

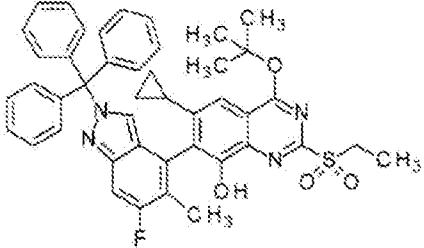
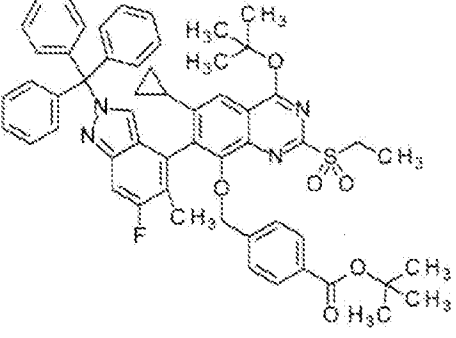
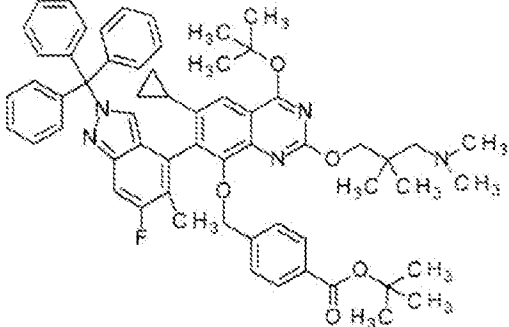
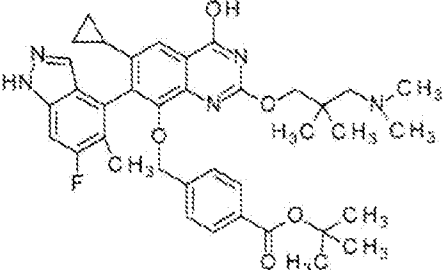
[表3-8]

| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 27  |    |
| 28  |   |
| 29  |  |
| 30  |   |

[表3-9]

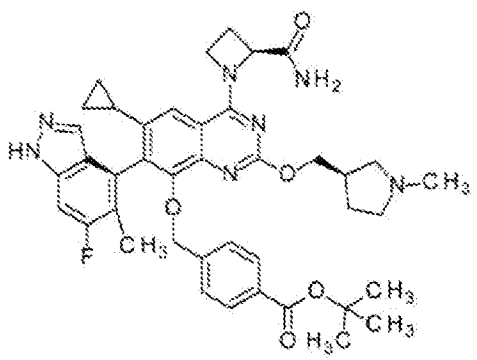
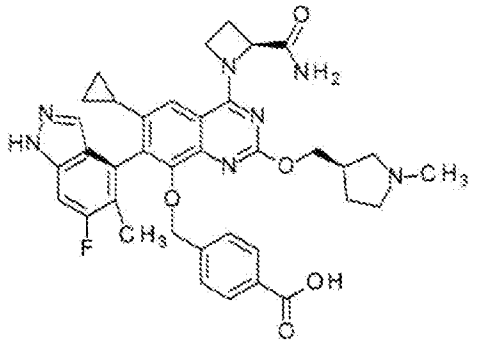
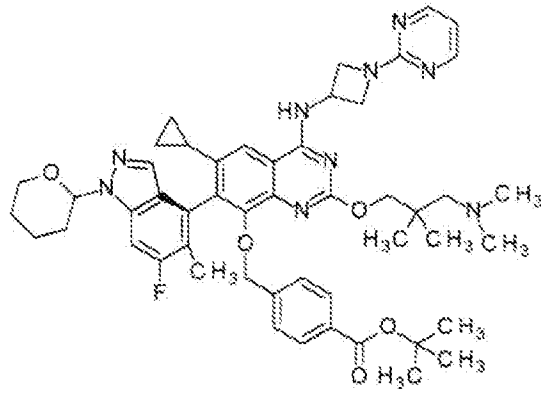
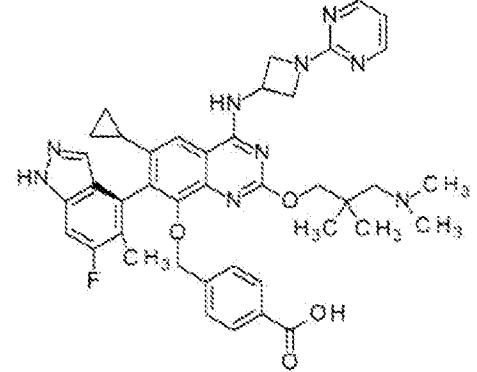
| PEX | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 31  |     |
| 32  |    |
| 33  |  |
| 34  |  |

[表3-10]

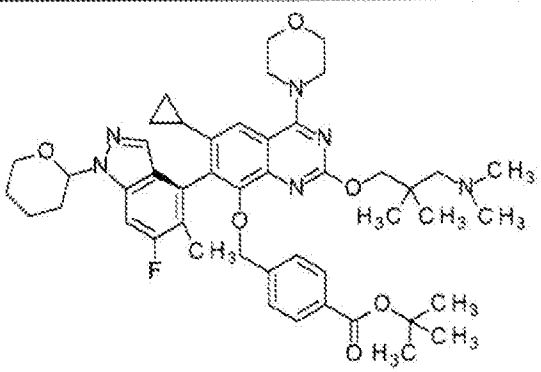
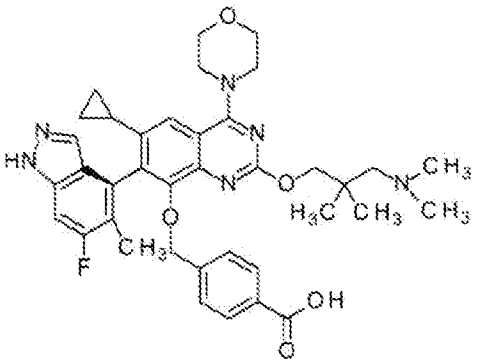
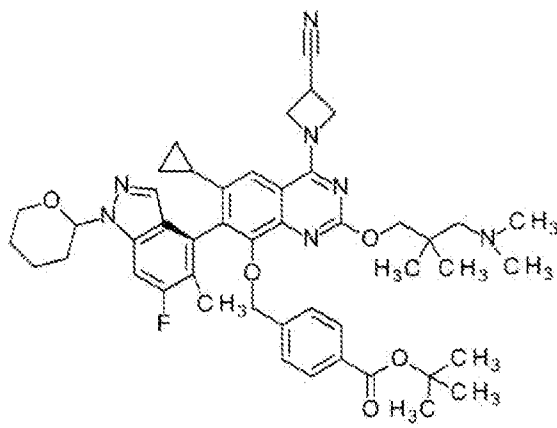
| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 35  |     |
| 36  |    |
| 37  |  |
| 38  |  |

| PEX | Str |
|-----|-----|
| 39  |     |
| 40  |     |
| 41  |     |
| 42  |     |

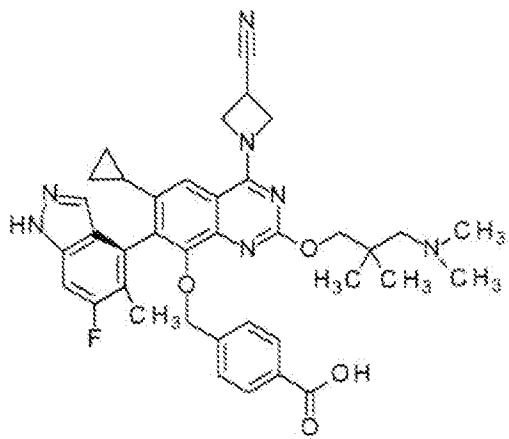
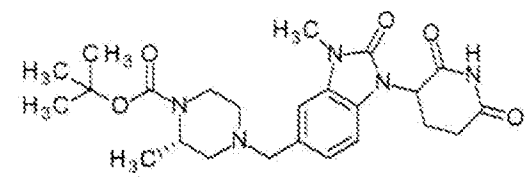
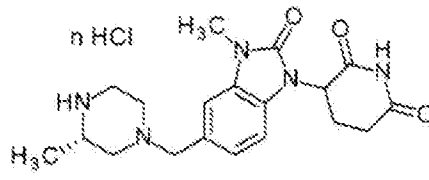
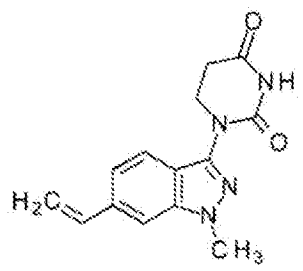
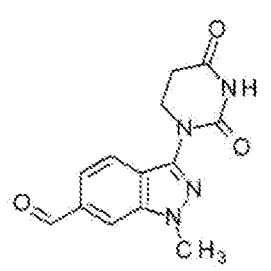
[表3-12]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 43  |    |
| 44  |   |
| 45  |  |
| 46  |  |

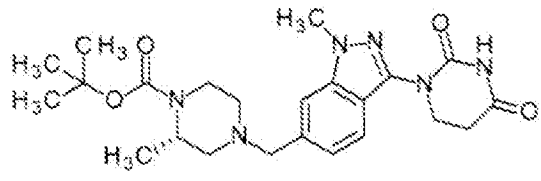
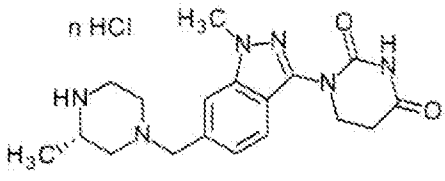
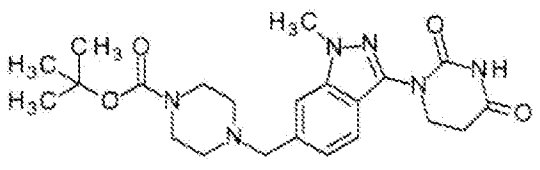
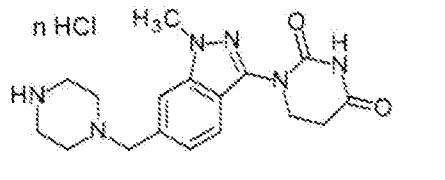
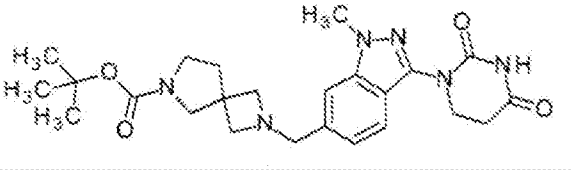
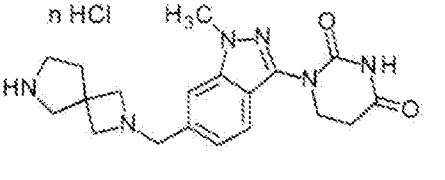
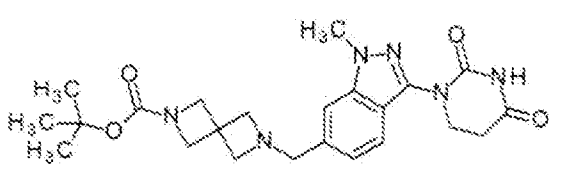
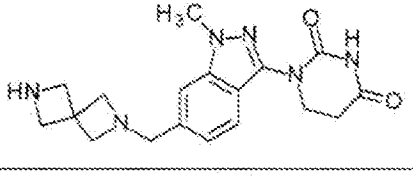
[表3-13]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 47  |    |
| 48  |   |
| 49  |  |

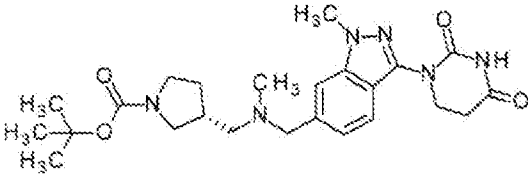
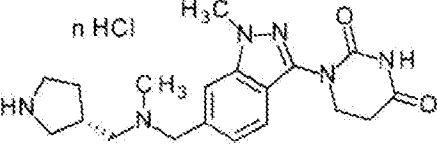
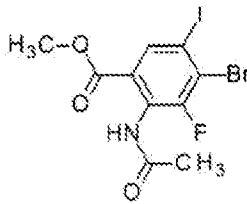
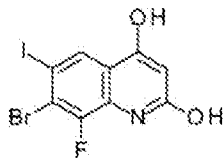
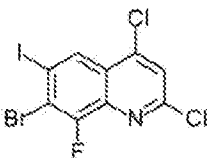
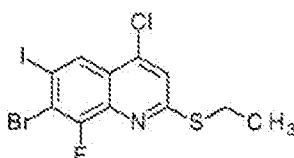
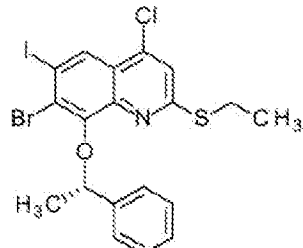
[表3-14]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 50  |    |
| 51  |   |
| 52  |  |
| 53  |   |
| 54  |   |

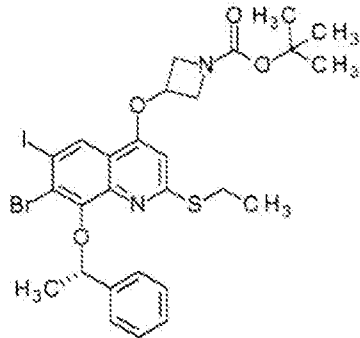
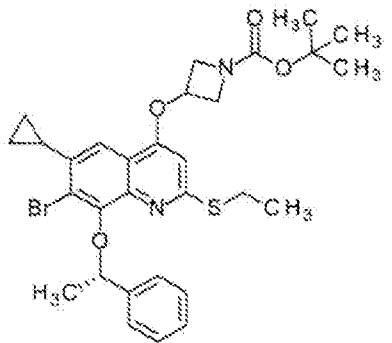
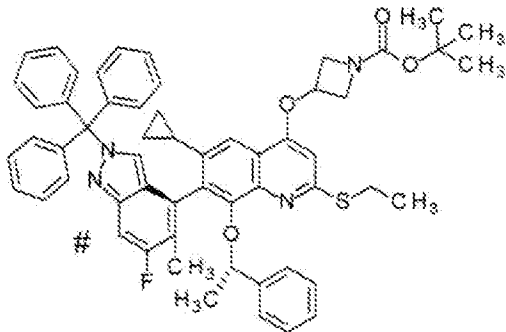
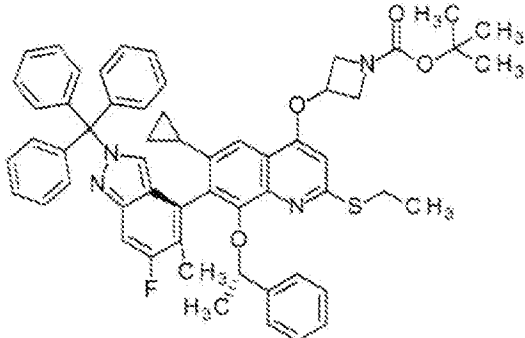
[表3-15]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                                     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55              |                       |
| 56              | $n \text{ HCl}$<br>   |
| 57              |                       |
| 58              | $n \text{ HCl}$<br> |
| 59              |                     |
| 60              | $n \text{ HCl}$<br> |
| 61              |                     |
| 62              |                     |

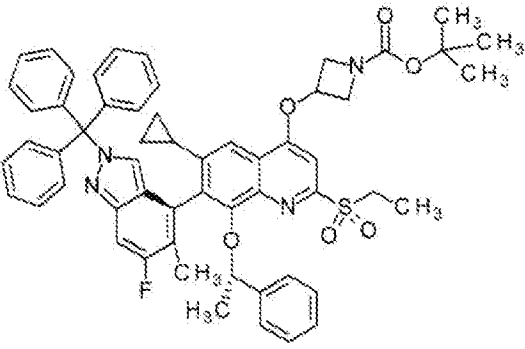
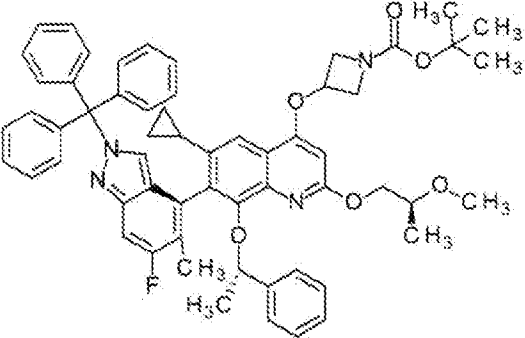
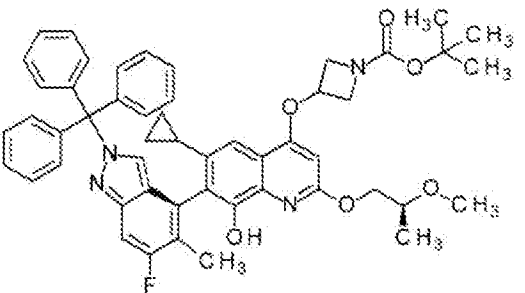
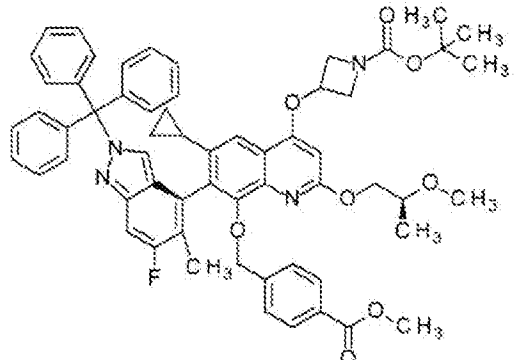
[表3-16]

| PEX | Str                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 63  |   |
| 64  |   |
| 65  |   |
| 66  |  |
| 67  |  |
| 68  |  |
| 69  |  |

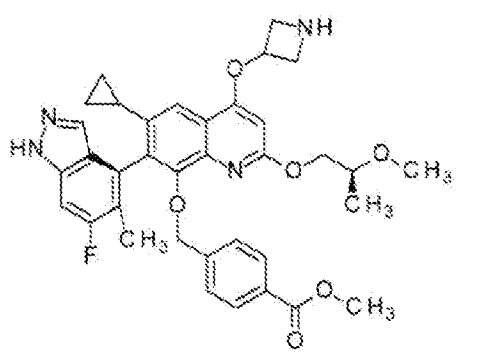
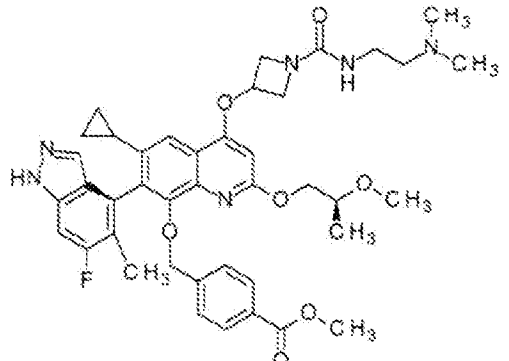
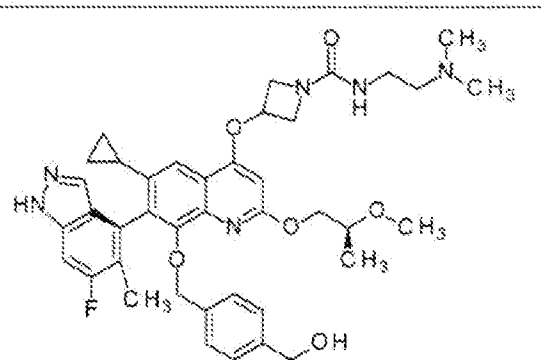
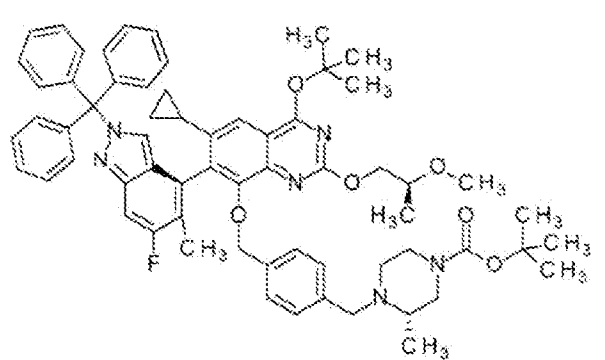
[表3-17]

| PE <sub>x</sub> | Str                                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 70              |     |
| 71              |    |
| 72              |  |
| 73              |  |

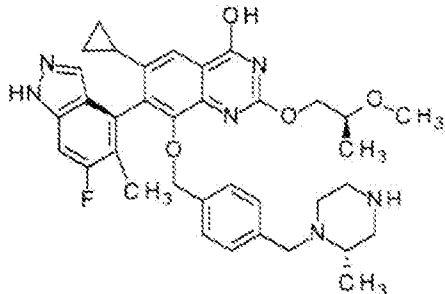
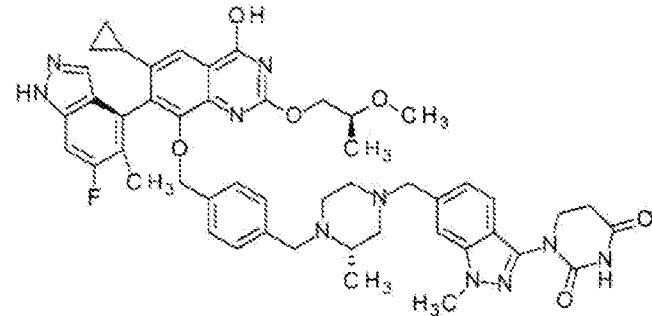
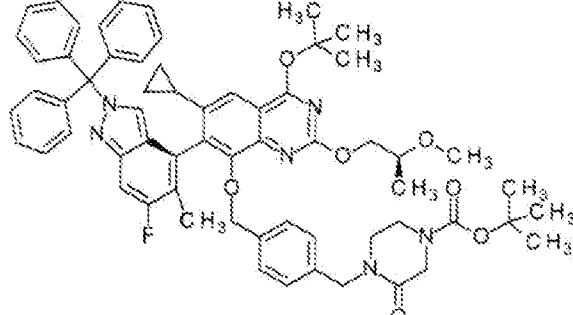
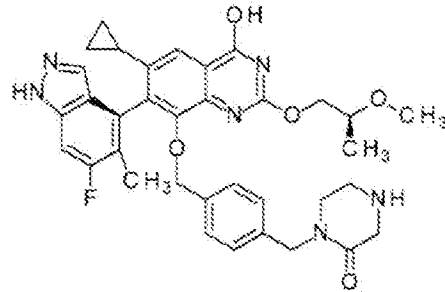
[表3-18]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 74  |    |
| 75  |   |
| 76  |  |
| 77  |  |

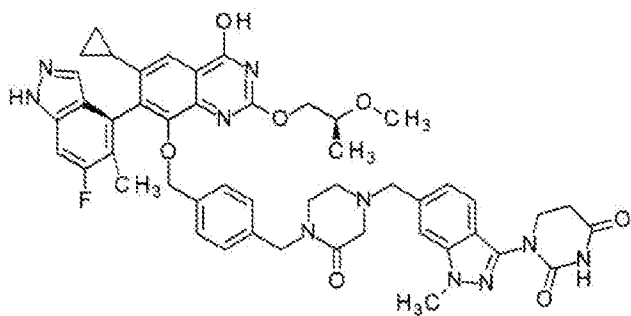
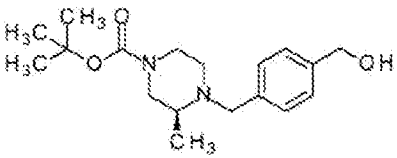
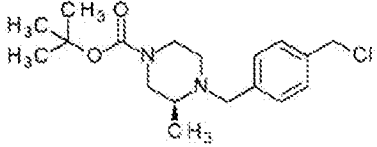
[表3-19]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 78  |    |
| 79  |   |
| 80  |  |
| 81  |  |

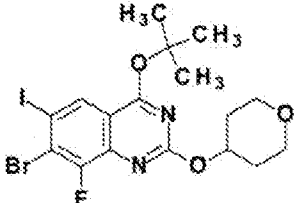
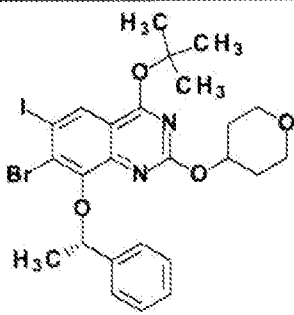
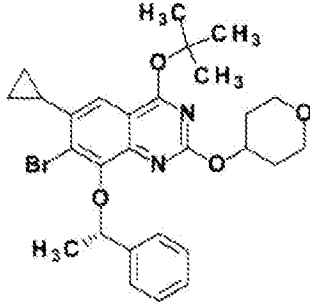
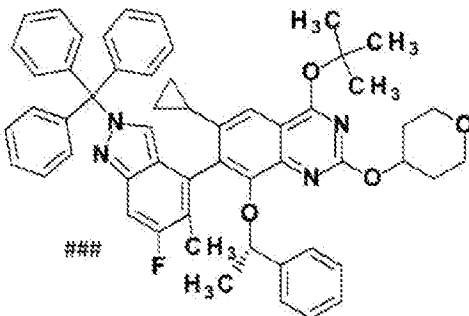
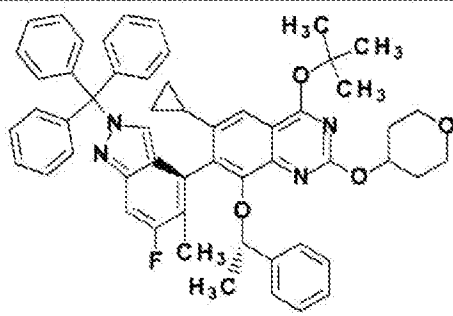
[表3-20]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 82  |    |
| 83  |   |
| 84  |  |
| 85  |  |

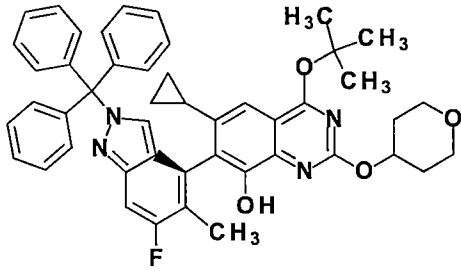
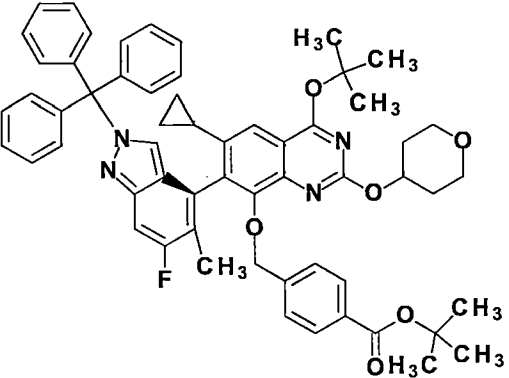
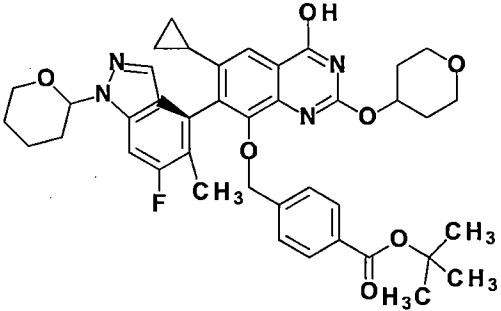
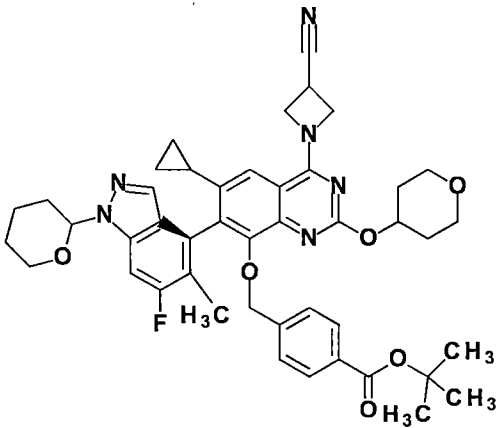
[表3-21]

| PEx | Str                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 86  |  |
| 87  |   |
| 88  |  |

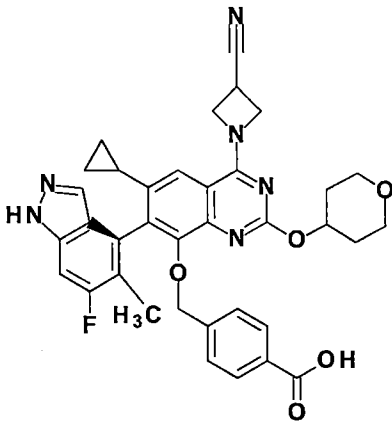
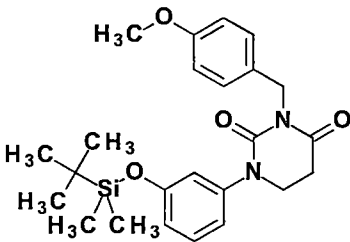
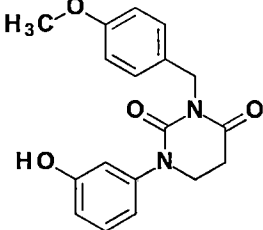
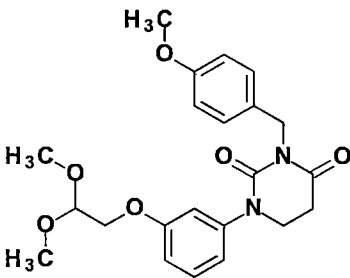
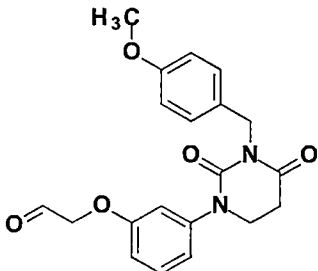
[表3-22]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 89  |     |
| 90  |     |
| 91  |   |
| 92  |  |
| 93  |  |

[表3-23]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 94  |    |
| 95  |   |
| 96  |  |
| 97  |  |

[表3-24]

| PEx | Str                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 98  |    |
| 99  |   |
| 100 |   |
| 101 |  |
| 102 |   |

[表3-25]

| PEx | Str |
|-----|-----|
| 103 |     |
| 104 |     |

[0231]

[表4-1]

| PEx | PSyn | DAT                                                                                                |
|-----|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | 1    | ESI+: 402.9, 404.9                                                                                 |
| 2   | 2    | ESI+: 480.9, 482.8 [M+Na] <sup>+</sup>                                                             |
| 3   | 3    | ESI+: 509.0 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |
| 4   | 4    | ESI+: 587.2                                                                                        |
| 5   | 5    | ESI+: 503.4                                                                                        |
| 6   | 6    | ESI+: 813.4                                                                                        |
| 7-1 | 7    | ESI+: 867.5 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |
| 7-2 | 7    | ESI+: 867.5 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |
| 8   | 8    | ESI+: 841.6                                                                                        |
| 9   | 9    | NMR: 7.08-7.15 (m, 6H), 7.36-7.44 (m, 10H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.89 (d, 1H)                        |
| 10  | 10   | NMR: 2.34 (d, 3H), 7.07-7.13 (m, 6H), 7.36-7.43 (m, 9H), 7.51 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)                |
| 11  | 11   | NMR: 1.21 (s, 12H), 2.44 (d, 3H), 7.04-7.11 (m, 6H), 7.34-7.44 (m, 9H), 7.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H) |
| 12  | 12   | ESI+: 737.7                                                                                        |
| 13  | 13   | ESI+: 949.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |
| 14  | 14   | ESI+: 713.5                                                                                        |
| 15  | 13   | ESI+: 885.7                                                                                        |
| 16  | 14   | ESI+: 671.5                                                                                        |
| 17  | 17   | ESI+: 871.6                                                                                        |
| 18  | 21   | ESI+: 882.6                                                                                        |
| 19  | 22   | ESI+: 742.4                                                                                        |
| 20  | 20   | ESI+: 188.1                                                                                        |
| 21  | 21   | ESI+: 777.7                                                                                        |
| 22  | 22   | ESI+: 637.4                                                                                        |
| 23  | 21   | ESI+: 871.7                                                                                        |
| 24  | 17   | ESI+: 857.8                                                                                        |
| 25  | Syn2 | ESI+: 1211.1                                                                                       |
| 26  | Syn2 | ESI+: 1224.9                                                                                       |
| 27  | 14   | ESI+: 1010.5                                                                                       |
| 28  | 21   | ESI-: 1098.8                                                                                       |
| 29  | 29   | ESI+: 795.7                                                                                        |
| 30  | 30   | ESI+: 655.5                                                                                        |
| 31  | 12   | ESI+: 763.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |
| 32  | 13   | ESI+: 953.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |
| 33  | 8    | ESI+: 968.6                                                                                        |
| 34  | 14   | ESI+: 754.4                                                                                        |
| 35  | 12   | ESI+: 763.5 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                    |

[表4-2]

| PE <sub>x</sub> | PS <sub>yn</sub> | DAT                                    |
|-----------------|------------------|----------------------------------------|
| 36              | 13               | ESI+: 953.6 [M+Na] <sup>+</sup>        |
| 37              | 8                | ESI+: 968.6                            |
| 38              | 38               | ESI+: 670.7                            |
| 39              | 21               | ESI+: 752.4                            |
| 40              | 40               | ESI+: 696.5                            |
| 41              | 8                | ESI+: 952.8                            |
| 42              | 38               | ESI+: 654.6                            |
| 43              | 43               | ESI+: 736.7                            |
| 44              | 22               | ESI+: 680.5                            |
| 45              | 21               | ESI+: 908.6 [M+Na] <sup>+</sup>        |
| 46              | 22               | ESI+: 746.4                            |
| 47              | 21               | ESI+: 823.6                            |
| 48              | 22               | ESI+: 683.5                            |
| 49              | 21               | ESI+: 818.7                            |
| 50              | 22               | ESI+: 678.6                            |
| 51              | 51               | ESI+: 472.5                            |
| 52              | 52               | ESI+: 372.4                            |
| 53              | 53               | ESI+: 271.3                            |
| 54              | 54               | ESI+: 273.2                            |
| 55              | 51               | ESI+: 457.4                            |
| 56              | 52               | ESI+: 357.3                            |
| 57              | 51               | ESI+: 443.5                            |
| 58              | 52               | ESI+: 343.4                            |
| 59              | 51               | ESI+: 469.3                            |
| 60              | 52               | ESI+: 369.2                            |
| 61              | 51               | ESI+: 455.4                            |
| 62              | 62               | ESI+: 355.3                            |
| 63              | 51               | ESI+: 471.3                            |
| 64              | 52               | ESI+: 371.3                            |
| 65              | 65               | ESI+: 416.1                            |
| 66              | 66               | ESI+: 383.9                            |
| 67              | 67               | ESI+: 419.9, 421.8                     |
| 68              | 68               | ESI+: 446.0, 447.9                     |
| 69              | 4                | ESI+: 548.0, 550.1                     |
| 70              | 70               | ESI+: 707.1, 709.2 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 71              | 5                | ESI+: 601.5                            |

[表4-3]

| PE <sub>x</sub> | PS <sub>syn</sub> | DAT                              |
|-----------------|-------------------|----------------------------------|
| 72              | 6                 | ESI+: 911.5                      |
| 73              | 73                | ESI+: 911.5                      |
| 74              | 74                | ESI+: 965.5 [M+Na] <sup>+</sup>  |
| 75              | 8                 | ESI+: 939.6                      |
| 76              | 12                | ESI+: 835.7                      |
| 77              | 13                | ESI+: 1005.7 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 78              | 22                | ESI+: 641.4                      |
| 79              | 79                | ESI+: 755.7                      |
| 80              | 17                | ESI+: 741.5                      |
| 81              | 13                | ESI+: 1039.7                     |
| 82              | 22                | ESI+: 641.5                      |
| 83              | 51                | ESI+: 897.6                      |
| 84              | 13                | ESI+: 1061.6 [M+Na] <sup>+</sup> |
| 85              | 22                | ESI+: 641.6                      |
| 86              | 51                | ESI+: 897.8                      |
| 87              | 51                | ESI+: 321.4                      |
| 88              | 88                | ESI+: 339.2                      |

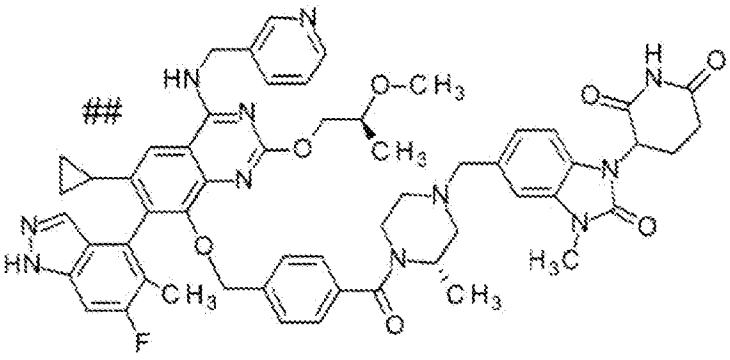
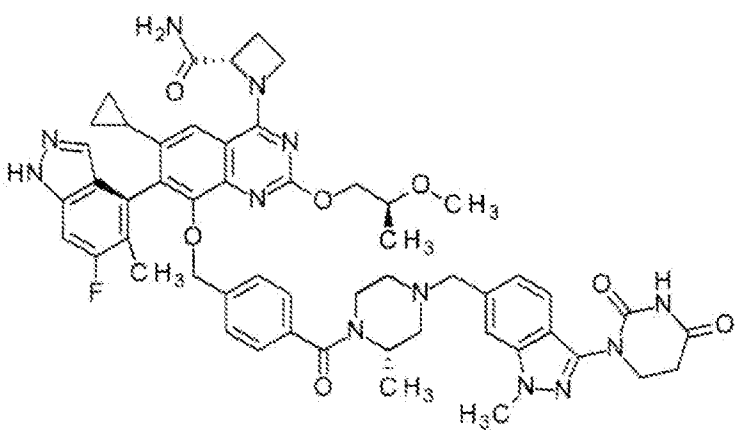
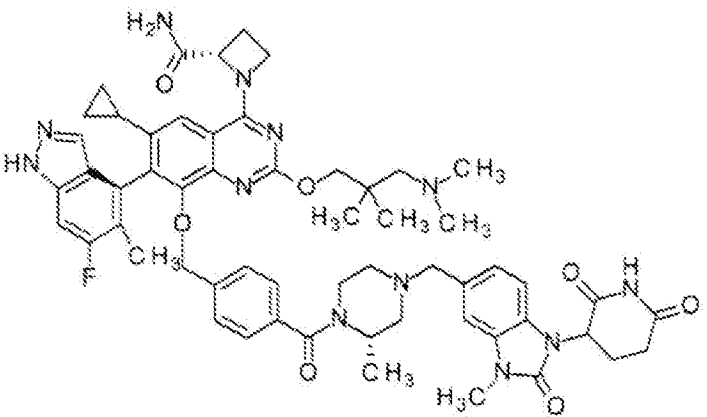
[表4-4]

| PE <sub>x</sub> | PS <sub>syn</sub> | DAT         |
|-----------------|-------------------|-------------|
| 89              | 89                | ESI+: 527.0 |
| 90              | 4                 | ESI+: 629.0 |
| 91              | 5                 | ESI+: 543.2 |
| 92              | 6                 | ESI+: 853.6 |
| 93              | 73                | ESI+: 853.4 |
| 94              | 12                | ESI+: 749.4 |
| 95              | 13                | ESI+: 939.6 |
| 96              | 14                | ESI+: 725.7 |
| 97              | 97                | ESI+: 789.8 |
| 98              | 22                | ESI+: 649.6 |
| 99              | 99                | ESI+: 441.3 |
| 100             | 100               | ESI+: 327.2 |
| 101             | 101               | ESI+: 415.2 |
| 102             | 102               | ESI+: 369.4 |
| 103             | 51                | ESI+: 607.6 |
| 104             | 104               | ESI+: 387.2 |

[0232]

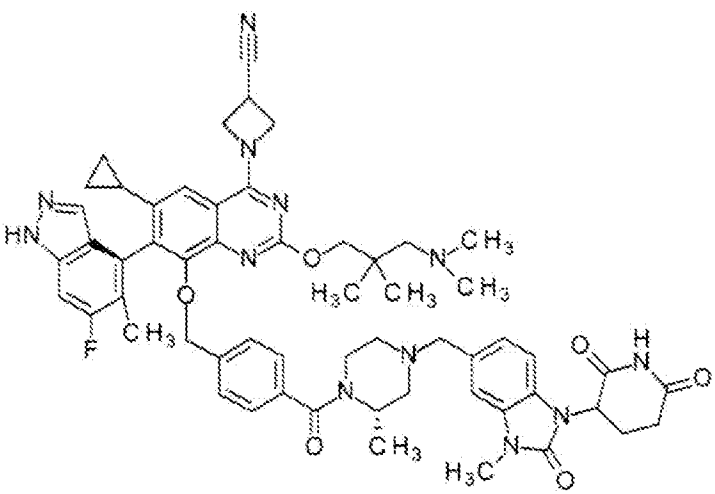
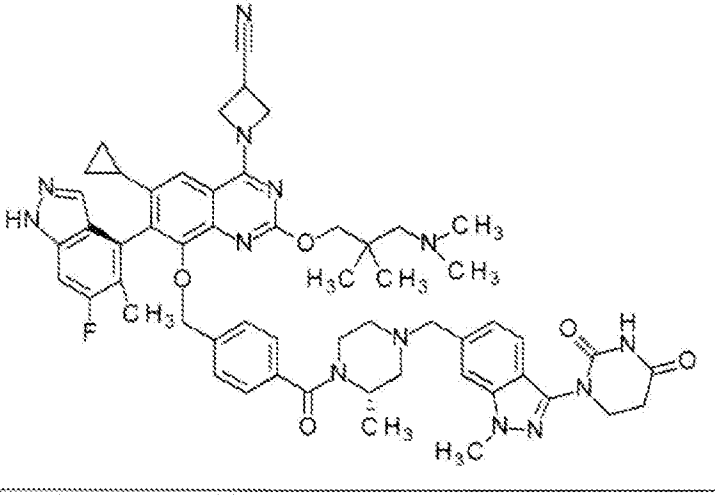
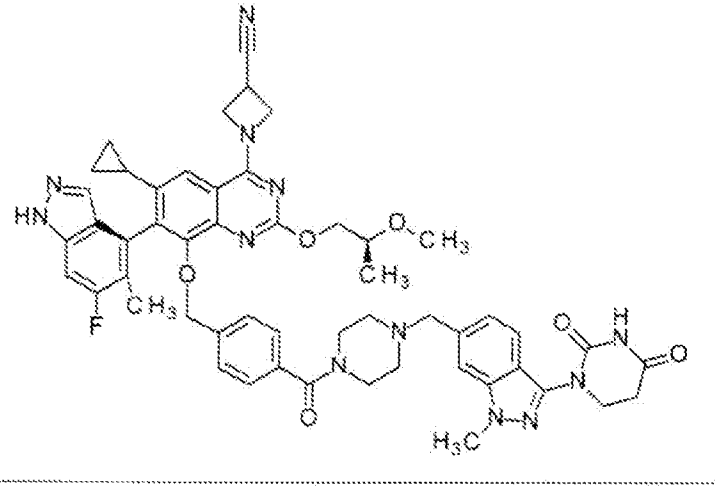
| Ex | Str |
|----|-----|
| 1  |     |
| 2  |     |
| 3  |     |

[表5-2]

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

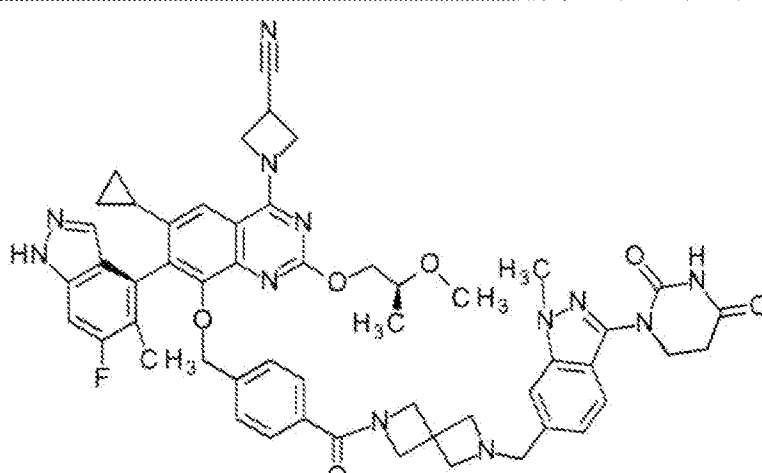
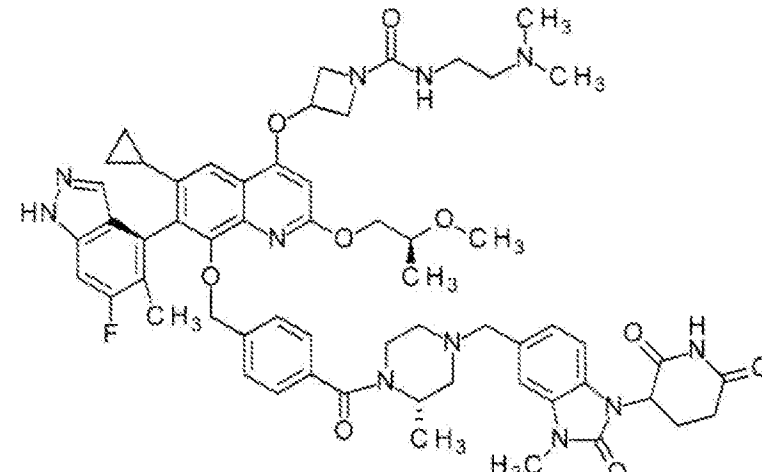
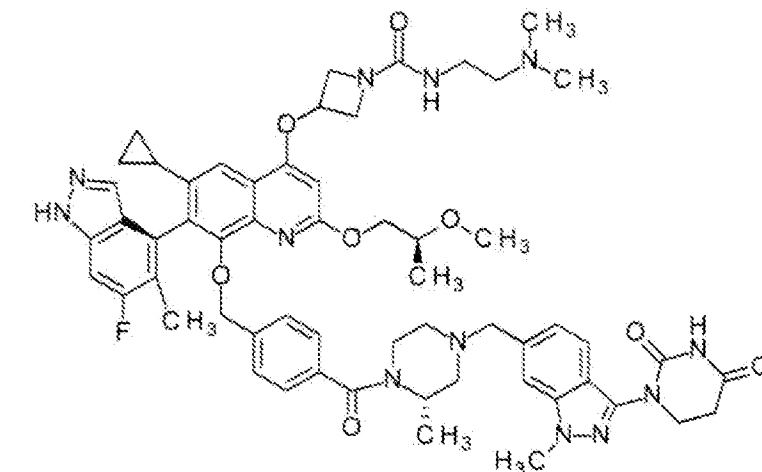


[表5-4]

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

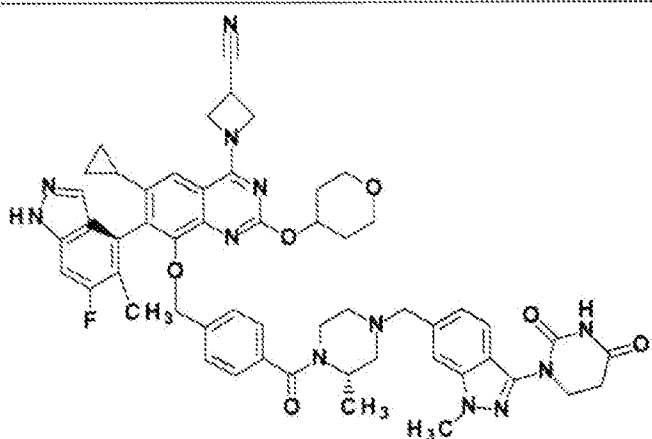
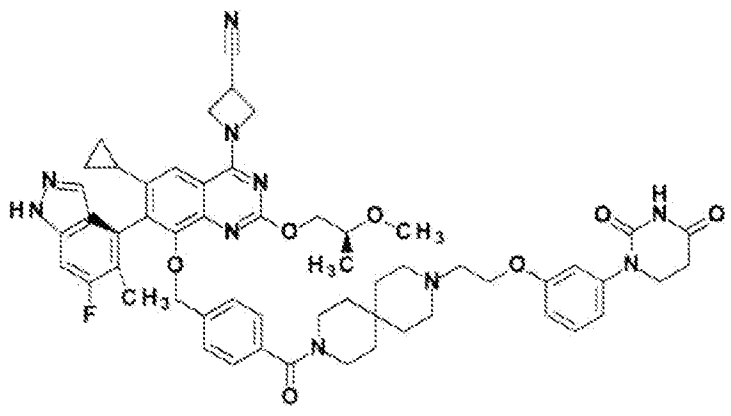


[表5-6]

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



[表5-8]

| Ex | Str                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |   |
| 22 |  |

[0233]

[表6-1]

| Ex | Syn | DAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 2   | ESI+: 1095.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2  | 2   | ESI+: 990.8<br>NMR(90°C): 0.48-0.56 (m, 1H), 0.61-0.69 (m, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.29-1.42 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 5H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.17(br, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.79-4.86 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.19-5.30 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.76 (br, 1H)                                         |
| 3  | 3   | ESI+: 1048.7 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 4  | 3   | ESI+: 1017.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 5  | 5   | ESI+: 993.7<br>NMR(90°C): 0.44-0.55 (m, 1H), 0.55-0.69 (m, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.96 (d, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 4H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 3H), 3.89-3.94 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (br, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.88-4.94 (m, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 10.14 (s, 1H), 12.75 (br, 1H) |
| 6  | 2   | ESI+: 1049.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 7  | 2   | ESI+: 1018.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 8  | 2   | ESI+: 1099.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 9  | 2   | ESI+: 1036.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 10 | 2   | ESI+: 1031.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 11 | 2   | ESI+: 1016.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 12 | 2   | ESI+: 961.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 13 | 2   | ESI+: 987.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 14 | 2   | ESI+: 975.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 15 | 2   | ESI+: 1011.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 16 | 2   | ESI+: 973.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 17 | 2   | ESI+: 1094.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 18 | 2   | ESI+: 1079.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 19 | 20  | ESI+: 1001.6 [M+Na] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 20 | 20  | ESI+: 979.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

[表6-2]

| Ex | Syn | DAT                              |
|----|-----|----------------------------------|
| 21 | 2   | ESI+: 987.9                      |
| 22 | 2   | ESI+: 1027.5 [M+Na] <sup>+</sup> |

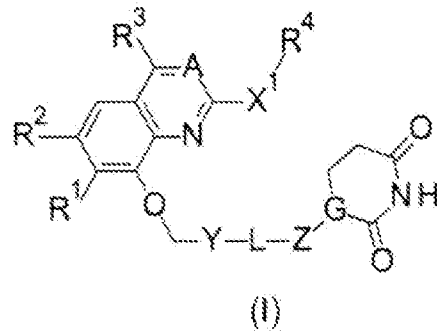
産業上の利用可能性

[0234] 本発明化合物又はその塩は、G12V変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、G12V変異KRAS阻害剤として有用であり、医薬組成物、例えば膵臓癌及び／又は肺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] 式 (I) の化合物又はその塩。

[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、

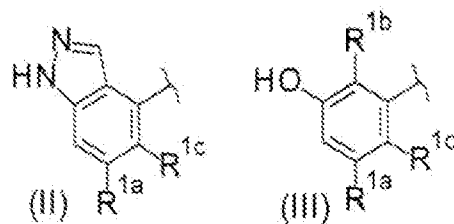
X<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>-, -O-又は-NR<sup>X1</sup>-であり、

R<sup>X1</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、

若しくは、X<sup>1</sup>が-NR<sup>X1</sup>-の場合、同一窒素原子上に存在するR<sup>X1</sup>とR<sup>4</sup>が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

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) 若しくは式 (III) 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、

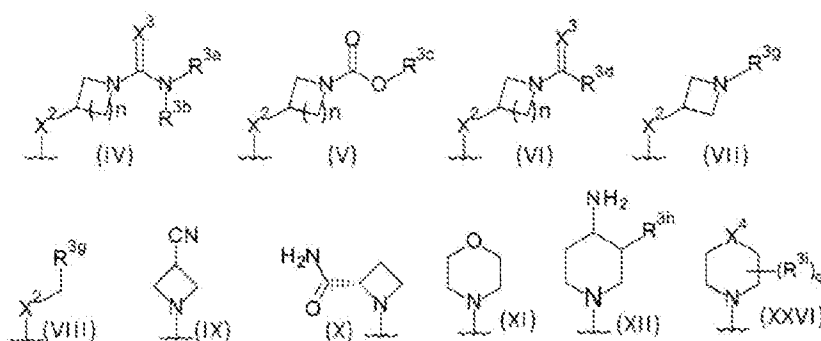
R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、又はビニルであ

り、当該C<sub>1-3</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>は、下記式 (IV) 、式 (V) 、式 (VI) 、式 (VII) 、式 (VIII) 、式 (IX) 、式 (X) 、式 (XI) 、式 (XII) 及び式 (XXVI) からなる群から選択される基であり、

[化3]



R<sup>3a</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$  ;  $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$  ; C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>からなる群から選択される基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、-OR<sup>3f</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>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>3-6</sub>シクロアルキルであり、

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

R<sup>3c</sup>及びR<sup>3d</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$  ;  $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$  ; C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>からなる群から選択される基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、-OR<sup>3f</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>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>3-6</sub>シクロアルキルであり、

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

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

R<sup>3g</sup>は、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員ヘテロアリール又は置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

$R^{3h}$ は、H、F又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3i}$ は、同一又は互いに異なって、H、OH、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、-O-置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、-NH-置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル、-N-（置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル）<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、及びオキソからなる群から選択される基であり、若しくは、

同一炭素原子上に存在する2つの $R^{3i}$ が、隣接する当該炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有するスピロ環を形成してもよく、当該スピロ環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O-（ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接する2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、 $C_{3-6}$ シクロアルカン及び4員～6員飽和ヘテロ環からなる群から選択される環を有する縮合環を形成してもよく、当該縮合環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O-（ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、若しくは、

隣接していない2つの炭素原子上に存在する $R^{3i}$ が、当該2つの炭素原子と一体となって、1～2個の炭素原子からなる架橋構造を形成してもよく、当該架橋構造を有する環は、 $C_{1-3}$ アルキル、-O-（ $C_{1-3}$ アルキル）、OH、ハロゲン及びオキソからなる群から選択される1～2の基で置換されていてもよく、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換

されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

$R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり、

$X^3$ は、 $O$ 又は $S$ であり、

$X^4$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-O-CH_2-$ であり、

$n$ は、1又は2であり、

$p$ は、1又は2であり、

$q$ は、1乃至8であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $R^{4a}$ で置換されていてもよいピペリジニル又はテトラヒドロピラニルであって、当該 $C_{1-6}$ アルキルは、 $F$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $R^{4a}$ 、シクロプロピル、 $N(R^{4a})_2$ 、 $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロリジニル、及び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く、

$R^{4a}$ は、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$Y$ は、 $F$ 又は $Cl$ で置換されていてもよいフェニレン、又はピリジンジイルであり、

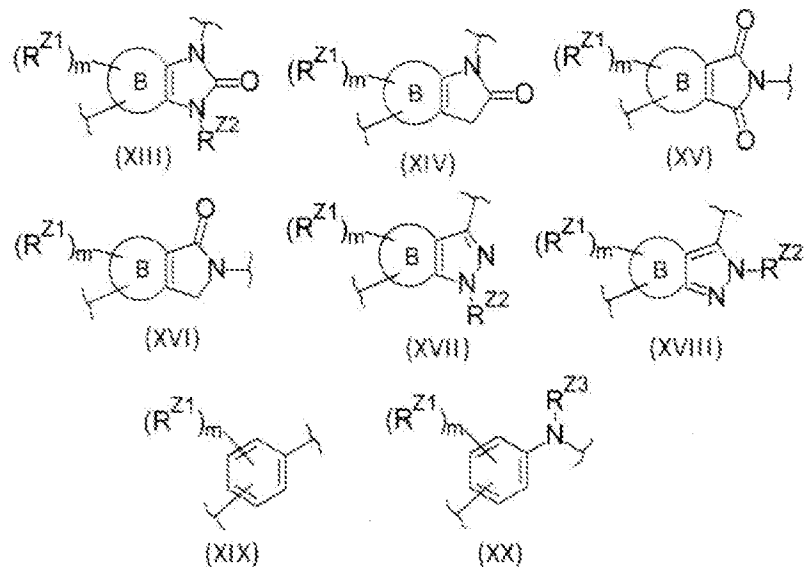
$L$ は、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4-L^5)-$ であり、

$L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $L^4$ 、 $L^5$ 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窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基、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、下記式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI)、式 (XVII)、式 (XVIII)、式 (XIX) 及び式 (XX) からなる群から選択される基であり、

## [化4]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、  
 $R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR^{Z4}$ 、 $-CONR^{Z4}$ 、又は、 $-NR^{Z4}COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z3}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 乃至式 (XVIII) の環Bに、又は、式 (XIX) 及び式 (XX) のベンゼン環に結合し、

mは、1又は2であり、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII)、式 (XVIII) 又は式 (XIX) である。)

## [請求項2]

$X^1$ は、 $-O-$ 又は $-NR^{X1}-$ であり、

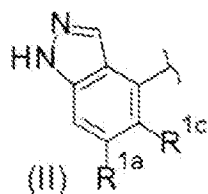
$R^{X1}$ は、H又は置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

若しくは、 $X^1$ が $-NR^{X1}-$ の場合、同一窒素原子上に存在する $R^{X1}$ と $R^4$ が隣接する当該窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6

員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

R<sup>1</sup>は、下記式 (II) であり、

[化5]



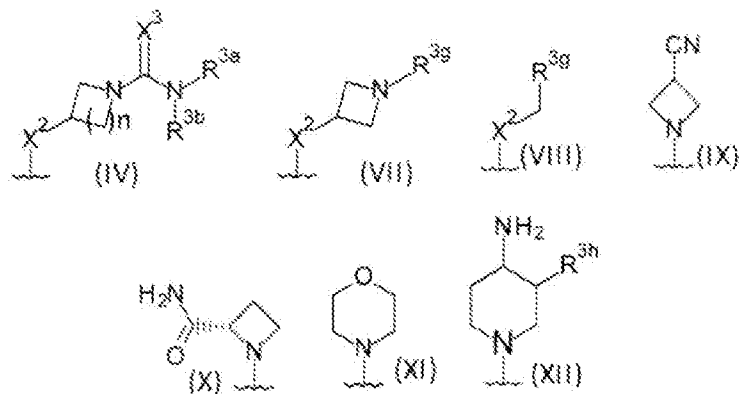
R<sup>1a</sup>は、H、メチル、F又はClであり、

R<sup>1c</sup>は、F、Cl、メチル又はエチルであり、

R<sup>2</sup>は、シクロプロピル、又はビニルであり、

R<sup>3</sup>は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化6]



R<sup>3a</sup>は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$  ;  $-(CH_2)_pCHR^{3e}-OR^{3f}$  ; C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>からなる群から選択される基で置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基；又は、C<sub>1-3</sub>アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキレン-OR<sup>3f</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>、-OR<sup>3f</sup>、及び-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>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>3-6</sub>シクロアルキルであり、

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

$R^{3e}$ は、H、F又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3f}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、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員ヘテロアリール又は置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基であり、

$R^{3h}$ は、H、F又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、若しくは、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、若しくは、

$R^{3e}$ 及び $R^{N1}$ は、それらが結合している炭素原子及び窒素原子と一体となって、置換されていてもよい4員～6員飽和ヘテロ環基を形成してもよく、

$X^2$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

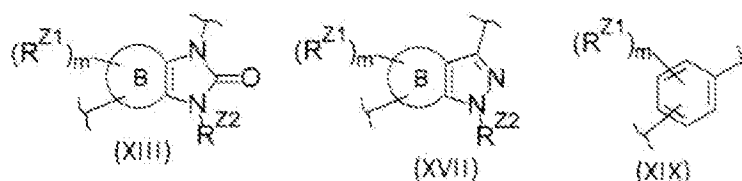
$n$ は、1又は2であり、

$p$ は、1又は2であり、

$Y$ は、F又はClで置換されていてもよいフェニレンであり、

$Z$ は、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

[化7]



環Bはベンゼン環又は窒素原子を1～2個含む6員のヘテロ環であり、

$R^{Z1}$ は、H、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-NR^{Z4}_2$ 、 $-CONR^{Z4}_2$ 、又は、-

$NR^{Z4}COR^{Z5}$ であり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z4}$ は、同一又は互いに異なって、それぞれH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z5}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 又は (XVII) の環Bに結合し、

mは、1又は2であり、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII) 又は式 (XIX) である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項3]

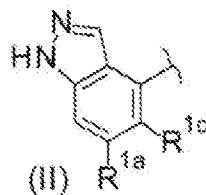
Aは、 $CR^A$ 、又はNであり、

$R^A$ は、Hであり、

X<sup>1</sup>は、-O-であり、

R<sup>1</sup>は、下記式 (II) であり、

[化8]



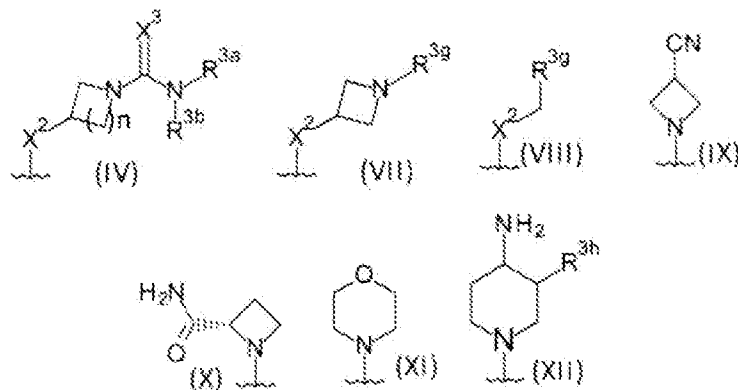
$R^{1a}$ は、Fであり、

$R^{1c}$ は、メチルであり、

$R^2$ は、シクロプロピルであり、

$R^3$ は、下記式 (IV)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII) からなる群から選択される基であり、

[化9]



$R^{3a}$ は、 $-(CH_2)_pCHR^{3e}-NR^{N1}R^{N2}$ であり、

$R^{3b}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{3e}$ は、Hであり、

$R^{3g}$ は、置換されていてもよい6員ヘテロアリールであり、

$R^{3h}$ は、H又はFであり、

$R^{N1}$ 及び $R^{N2}$ は、同一又は互いに異なって $C_{1-3}$ アルキルであり、

$X^2$ は、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

$X^3$ は、O又はSであり、

$n$ は、1であり、

$p$ は、1であり、

$R^4$ は、 $OCH_3$ 、 $N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 及び $R^{4a}$ で置換されていてもよいピロリジ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 $C_{1-6}$ アルキル、又はテトラヒドロピラニルであり、

$R^{4a}$ は、置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり、

$Y$ は、フェニレンであり、

$L$ は、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4-L^5)-$ であり、 $L$ に含まれる $L^1$ は $Y$ に結合し、

$L^1$ は、 $C_{1-3}$ アルキレン又は $C=O$ であり、

$L^2$ は、置換されていてもよい窒素原子を1～2個含む飽和ヘテロ環の二価基であり、

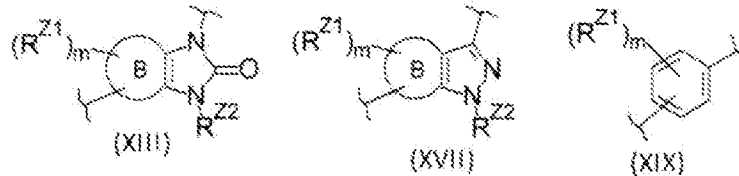
$L^3$ は、 $C_{1-3}$ アルキレンであり、

$L^4$ は、結合、 $-O-$ 又は $-N(C_{1-3}\text{アルキル})-$ であり、

$L^5$ は、結合又は $C_{1-3}$ アルキレンであり、

$Z$ は、下記式 (XIII)、式 (XVII) 及び式 (XIX) からなる群から選択される基であり、

[化10]



環Bはベンゼン環であり、

$R^{Z1}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

$R^{Z2}$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

なお、Lは上記式 (XIII) 若しくは (XVII) の環Bに、又は、式 (XIX) のベンゼン環に結合し、

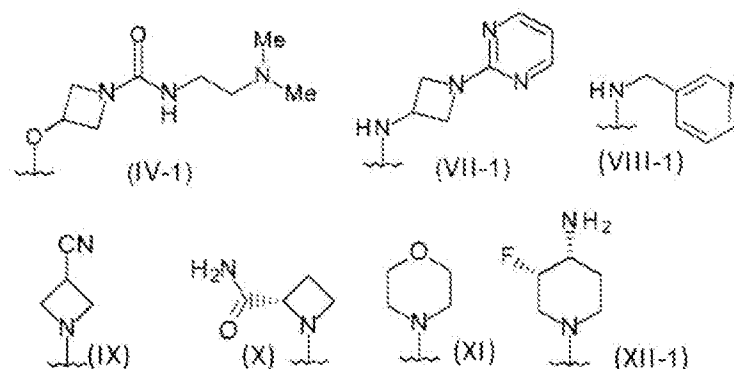
$m$ は、1又は2である、

請求項2に記載の化合物又はその塩。

[請求項4]

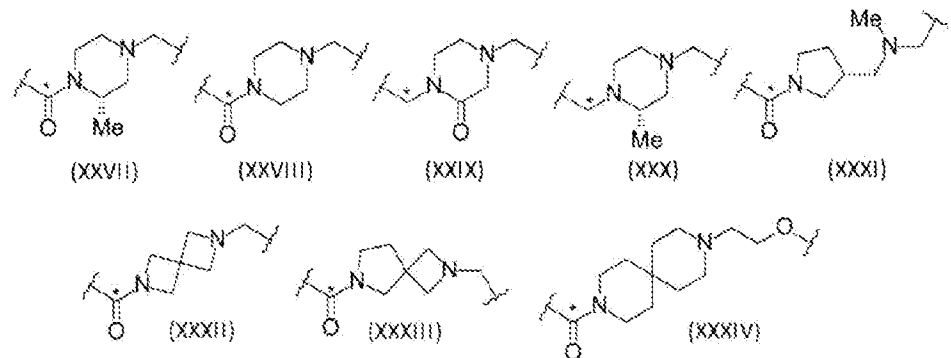
$R^3$ は、下記式 (IV-1)、式 (VII-1)、式 (VIII-1)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI) 及び式 (XII-1) からなる群から選択される基であり、

[化11]



Lは、以下の式 (XXVII) 乃至式 (XXXIV)

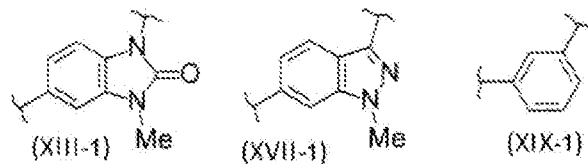
## [化12]



からなる群から選択される 1 の基であって、\*が付された炭素原子がYと結合し、

Zは、下記式 (XIII-1)、式 (XVII-1) 及び式 (XIX-1) からなる群から選択される基であり、

## [化13]



なお、Lは上記式 (XIII-1) 及び式 (XVII-1) のベンゼン環に結合し、

Gは、CH又はNであり、

ただし、GがNの場合、Zは上記式 (XVII-1) 又は式 (XIX-1) である、請求項 3 の化合物又はその塩。

[請求項5] 請求項 1 に記載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。

[請求項6] 膵臓癌及び／又は肺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。

[請求項7] 膵臓癌及び／又は肺癌治療用医薬組成物の製造のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。

- [請求項8]            膵臓癌及び／又は肺癌治療に使用するための請求項 1 に記載の化合物又はその塩。
- [請求項9]            膵臓癌及び／又は肺癌治療のための請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項10]           請求項 1 に記載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膵臓癌及び／又は肺癌治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/028864

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**C07D 401/14**(2006.01)i; **A61K 31/496**(2006.01)i; **A61K 31/513**(2006.01)i; **A61K 31/517**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i; **C07D 403/14**(2006.01)i; **C07D 405/14**(2006.01)i; **C07D 471/10**(2006.01)i; **C07D 487/10**(2006.01)i  
 FI: C07D401/14 CSP; A61P35/00; A61P43/00 111; C07D403/14; C07D487/10; A61K31/517; A61K31/496; A61K31/513; C07D471/10 101; C07D405/14

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)

C07D401/14; A61K31/496; A61K31/513; A61K31/517; A61P35/00; A61P43/00; C07D403/14; C07D405/14; C07D471/10; C07D487/10

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)

Capplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages        | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05 October 2017 (2017-10-05)<br>entire text         | 1-10                  |
| A         | WO 2018/143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 09 August 2018 (2018-08-09)<br>entire text       | 1-10                  |
| A         | US 2018/0015087 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 18 January 2018 (2018-01-18)<br>entire text        | 1-10                  |
| A         | WO 2021/185291 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23 September 2021 (2021-09-23)<br>entire text | 1-10                  |
| A         | WO 2021/051034 A1 (BIOTHERYX, INC.) 18 March 2021 (2021-03-18)<br>entire text             | 1-10                  |
| A         | JP 2021-521112 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 26 August 2021 (2021-08-26)<br>entire text    | 1-10                  |

☒ 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

**17 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

International application No.

PCT/JP2023/028864

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                        |                       |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                     | Relevant to claim No. |
| A                                      | WO 2022/111521 A1 (HANGZHOU POLYMED BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 02 June 2022 (2022-06-02)<br>entire text | 1-10                  |
| A                                      | WO 2022/061348 A1 (BIOTHERYX, INC.) 24 March 2022 (2022-03-24)<br>entire text                          | 1-10                  |
| P, A                                   | WO 2022/173032 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 18 August 2022 (2022-08-18)<br>entire text                    | 1-10                  |

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

International application No.

**PCT/JP2023/028864**

| Patent document<br>cited in search report |              |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |                 | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------|----|--------------------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| WO                                        | 2017/172979  | A1 | 05 October 2017                      | US                      | 2019/0127336    | A1                                   |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
| WO                                        | 2018/143315  | A1 | 09 August 2018                       | US                      | 2019/0292182    | A1                                   |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
|                                           |              |    |                                      | US                      | 2020/0140437    | A1                                   |
|                                           |              |    |                                      | EP                      | 3578560         | A1                                   |
|                                           |              |    |                                      | CN                      | 110267957       | A                                    |
|                                           |              |    |                                      | KR                      | 10-2019-0113799 | A                                    |
| US                                        | 2018/0015087 | A1 | 18 January 2018                      | (Family: none)          |                 |                                      |
| WO                                        | 2021/185291  | A1 | 23 September 2021                    | US                      | 2023/0158152    | A1                                   |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
|                                           |              |    |                                      | JP                      | 2023-517393     | A                                    |
|                                           |              |    |                                      | EP                      | 4122925         | A1                                   |
|                                           |              |    |                                      | CN                      | 115380026       | A                                    |
| WO                                        | 2021/051034  | A1 | 18 March 2021                        | US                      | 2023/0002371    | A1                                   |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
|                                           |              |    |                                      | TW                      | 202124374       | A                                    |
| JP                                        | 2021-521112  | A  | 26 August 2021                       | US                      | 2019/0315732    | A1                                   |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
|                                           |              |    |                                      | US                      | 2022/0402907    | A1                                   |
|                                           |              |    |                                      | WO                      | 2019/195609     | A2                                   |
|                                           |              |    |                                      | EP                      | 3774777         | A2                                   |
|                                           |              |    |                                      | KR                      | 10-2021-0006356 | A                                    |
|                                           |              |    |                                      | CN                      | 112218859       | A                                    |
| WO                                        | 2022/111521  | A1 | 02 June 2022                         | TW                      | 202227438       | A                                    |
| & TW 202227438 A                          |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
| WO                                        | 2022/061348  | A1 | 24 March 2022                        | TW                      | 202227427       | A                                    |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
| WO                                        | 2022/173032  | A1 | 18 August 2022                       | JP                      | 2022-191505     | A                                    |
| entire text                               |              |    |                                      |                         |                 |                                      |
|                                           |              |    |                                      | TW                      | 202245751       | A                                    |

| <p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i;<br/> A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i;<br/> C07D 471/10(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i<br/> FI: C07D401/14 CSP; A61P35/00; A61P43/00 111; C07D403/14; C07D487/10; A61K31/517; A61K31/496;<br/> A61K31/513; C07D471/10 101; C07D405/14</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                           |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|------------|---------------------------------------------------------------------|------------|-------------|---------------------------------------------------------------|------|---|----------------------------------------------------------------------|------|---|---------------------------------------------------------------------------|------|---|-------------------------------------------------------------------|------|
| <p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D401/14; A61K31/496; A61K31/513; A61K31/517; A61P35/00; A61P43/00; C07D403/14; C07D405/14;<br/> C07D471/10; C07D487/10</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使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）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                           |                                                                             | 日本国実用新案公報       | 1922-1996年                        | 日本国公開実用新案公報    | 1971-2023年 | 日本国実用新案登録公報                                                         | 1996-2023年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2023年                                                    |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| 日本国実用新案公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1922-1996年                                                                |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| 日本国公開実用新案公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1971-2023年                                                                |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| 日本国実用新案登録公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1996-2023年                                                                |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| 日本国登録実用新案公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1994-2023年                                                                |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の<br/>カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する<br/>請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05.10.2017 (2017-10-05)<br/>全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018-08-09)<br/>全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2018/0015087 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 18.01.2018 (2018-01-18)<br/>全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/185291 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23.09.2021 (2021-09-23)<br/>全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021/051034 A1 (BIOTHERYX, INC.) 18.03.2021 (2021-03-18)<br/>全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                           |                                                                             | 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 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05.10.2017 (2017-10-05)<br>全文 | 1-10       | A           | WO 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018-08-09)<br>全文 | 1-10 | A | US 2018/0015087 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 18.01.2018 (2018-01-18)<br>全文 | 1-10 | A | WO 2021/185291 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23.09.2021 (2021-09-23)<br>全文 | 1-10 | A | WO 2021/051034 A1 (BIOTHERYX, INC.) 18.03.2021 (2021-03-18)<br>全文 | 1-10 |
| 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 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 05.10.2017 (2017-10-05)<br>全文       | 1-10                                                                        |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018-08-09)<br>全文             | 1-10                                                                        |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 2018/0015087 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 18.01.2018 (2018-01-18)<br>全文      | 1-10                                                                        |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2021/185291 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23.09.2021 (2021-09-23)<br>全文 | 1-10                                                                        |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2021/051034 A1 (BIOTHERYX, INC.) 18.03.2021 (2021-03-18)<br>全文         | 1-10                                                                        |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| <p><input checked="" 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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                           |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                           |                                                                             |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p>05.10.2023</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                           | <p>国際調査報告の発送日</p> <p>17.10.2023</p>                                         |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |
| <p>名称及びあて先</p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           | <p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>三木 寛 4P 4151</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p> |                 |                                   |                |            |                                                                     |            |             |                                                               |      |   |                                                                      |      |   |                                                                           |      |   |                                                                   |      |

| C. 関連すると認められる文献 |                                                                                                    |                |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリ*  | 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               | 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>全文                  | 1-10           |
| A               | WO 2022/111521 A1 (HANGZHOU POLYMED BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 02.06.2022<br>(2022 - 06 - 02)<br>全文 | 1-10           |
| A               | WO 2022/061348 A1 (BIOTHERYX, INC.) 24.03.2022 (2022 - 03 - 24)<br>全文                              | 1-10           |
| P, A            | WO 2022/173032 A1 (アステラス製薬株式会社) 18.08.2022 (2022 - 08 - 18)<br>全文                                  | 1-10           |

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/JP2023/028864

| 引用文献 |              |    | 公表日        | パテントファミリー文献      |                 |    | 公表日 |
|------|--------------|----|------------|------------------|-----------------|----|-----|
| WO   | 2017/172979  | A1 | 05.10.2017 | US               | 2019/0127336    | A1 |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
| WO   | 2018/143315  | A1 | 09.08.2018 | US               | 2019/0292182    | A1 |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
|      |              |    |            | US               | 2020/0140437    | A1 |     |
|      |              |    |            | EP               | 3578560         | A1 |     |
|      |              |    |            | CN               | 110267957       | A  |     |
|      |              |    |            | KR               | 10-2019-0113799 | A  |     |
| US   | 2018/0015087 | A1 | 18.01.2018 | (ファミリーなし)        |                 |    |     |
| WO   | 2021/185291  | A1 | 23.09.2021 | US               | 2023/0158152    | A1 |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
|      |              |    |            | JP               | 2023-517393     | A  |     |
|      |              |    |            | EP               | 4122925         | A1 |     |
|      |              |    |            | CN               | 115380026       | A  |     |
| WO   | 2021/051034  | A1 | 18.03.2021 | US               | 2023/0002371    | A1 |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
|      |              |    |            | TW               | 202124374       | A  |     |
| JP   | 2021-521112  | A  | 26.08.2021 | US               | 2019/0315732    | A1 |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
|      |              |    |            | US               | 2022/0402907    | A1 |     |
|      |              |    |            | WO               | 2019/195609     | A2 |     |
|      |              |    |            | EP               | 3774777         | A2 |     |
|      |              |    |            | KR               | 10-2021-0006356 | A  |     |
|      |              |    |            | CN               | 112218859       | A  |     |
| WO   | 2022/111521  | A1 | 02.06.2022 | TW               | 202227438       | A  |     |
|      |              |    |            | & TW 202227438 A |                 |    |     |
| WO   | 2022/061348  | A1 | 24.03.2022 | TW               | 202227427       | A  |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
| WO   | 2022/173032  | A1 | 18.08.2022 | JP               | 2022-191505     | A  |     |
|      |              |    |            | 全文               |                 |    |     |
|      |              |    |            | TW               | 202245751       | A  |     |