(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516543
(P2025-516543A)
(43)公表日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/454(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566197(P2024-566197)
(86)(22)出願日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月14日(2024.11.14)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/062530
(87)国際公開番号　WO2023/217924
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　22173211.8
(32)優先日　令和4年5月13日(2022.5.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　22175302.3
(32)優先日　令和4年5月25日(2022.5.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　514099673
エフ・ホフマン－ラ・ロシュ・アクチェンゲゼルシャフト
スイス国 シーエイチ－４０７０ バーゼル グレンツァッハーシュトラーセ １２４
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　ジェスキー， ゲオルク
スイス国 ４０７０ バーゼル， グレンツァッハーシュトラーセ １２４， シー／オー エフ．ホフマン－ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト
(72)発明者　マルトリオ， ブルーノ
スイス国 ４０７０ バーゼル， グレンツァッハーシュトラーセ １２４， シー
最終頁に続く

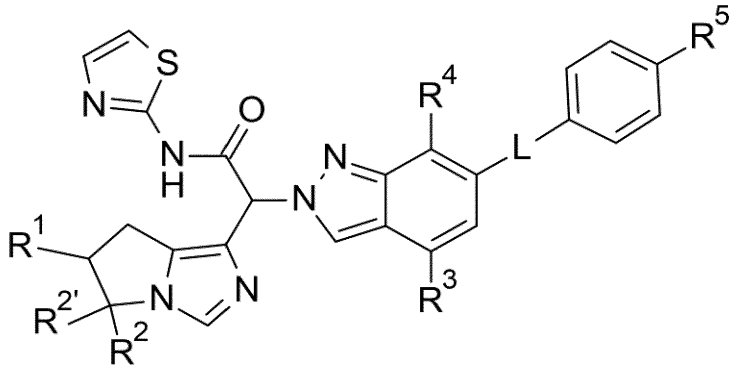
(54)【発明の名称】　がんの治療のためのアロステリックおよびオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤の組み合わせ

(57)【要約】
本発明は、アロステリックＥＧＦＲ阻害剤およびオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤によるがんの併用療法、ならびにその使用および医薬組成物に関する。
【選択図】なし

10

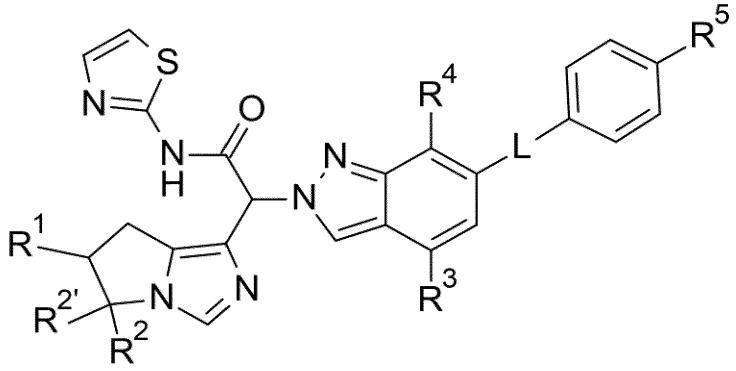
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アロステリックＥＧＦＲ阻害剤とオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤との組み合わせであって、前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、式（Ｉ）



（Ｉ）

（式中、
Ｌは、結合またはアルキニレンであり、
Ｒ^{1}は、水素またはハロゲンであり、
Ｒ^{2}およびＲ$^{2'}$は、水素およびアルキルから独立して選択されるか、
またはＲ^{2}およびＲ$^{2'}$は、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルキルを形成し、
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲンまたはハロアルキルであり、
Ｒ^{4}は、アルキルまたはハロゲンであり、
Ｒ^{5}は、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンまたはヘテロシクロアルキルであり、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンは、Ｒ^{6}から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキルは、Ｒ^{7}から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、
Ｒ^{6}は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択され、
Ｒ^{7}は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択される）
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、組み合わせ。
【請求項２】
前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、式（Ｉ）



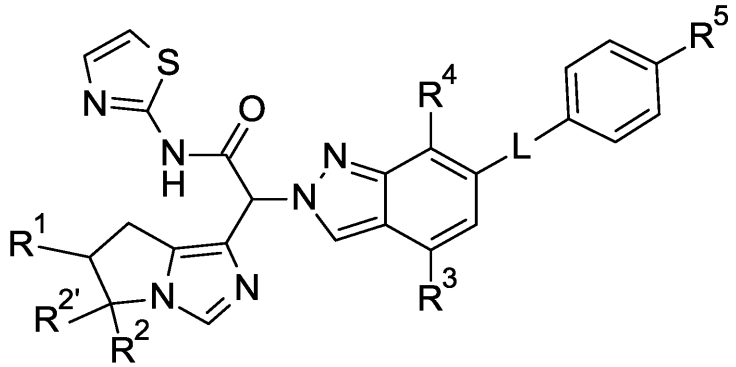
（Ｉ）

（式中、
Ｌは、結合またはアルキニレンであり、
Ｒ^{1}は、水素またはハロゲンであり、

R^2および$R^{2'}$は、水素およびアルキルから独立して選択されるか、
またはR^2および$R^{2'}$は、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルキルを形成し、
R^3は、水素、ハロゲンまたはハロアルキルであり、
R^4は、アルキルまたはハロゲンであり、
R^5は、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンまたはヘテロシクロアルキルであり、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンは、R^6から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキルは、R^7から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、
R^6は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択され、
R^7は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択される）
の化合物である、請求項１に記載の組み合わせ。
【請求項３】
Ｌが、結合またはエチニレンである、請求項１または２に記載の組み合わせ。
【請求項４】
R^1が、水素またはフルオロである、請求項１～３のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項５】
R^2および$R^{2'}$が、水素であるか、またはそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピルを形成する、請求項１～４のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項６】
R^3が、ハロゲンまたはハロアルキルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項７】
R^3が、クロロまたはジフルオロメチルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項８】
R^4が、メチルまたはクロロである、請求項１～７のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項９】
R^5が、ヒドロキシメチルで置換されていてもよいモルホリニルまたはピペリジニルメチレンである、請求項１～８のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１０】
式（Ｉ）の前記化合物が、
２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；
２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；
２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；
２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；および
２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－

１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（５－エチル－５－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド
から選択される、請求項１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１１】
式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、請求項１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１２】
式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（５－エチル－５－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、請求項１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１３】
前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、ブリガチニブ、アルモネルチニブ、ラゼルチニブおよびフルモネルチニブから選択されるか、またはその薬学的に許容され得る塩、特に、オシメルチニブ、アルモネルチニブ、ラゼルチニブおよびフルモネルチニブから選択されるか、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１４】
前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、オシメルチニブまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１５】
治療活性物質として使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１６】
請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせと、治療不活性担体とを含む、医薬組成物。
【請求項１７】
がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防に使用するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項１８】
がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防のための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせの使用。
【請求項１９】
がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防のための医薬品を調製するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組み合わせの使用。
【請求項２０】
非小細胞肺がんの治療または予防のための医薬品を調製するための、請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせの使用。
【請求項２１】
がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防のための方法であって、有効量の請求項１～１４のいずれか一項に記載の組み合わせを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。
【請求項２２】
前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤および前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が両方とも経口投与される、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法

または医薬組成物。
【請求項２３】
前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤と同時に投与される、請求項１５～２２のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。
【請求項２４】
前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤および前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、共製剤化されている、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。
【請求項２５】
前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤および前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が連続して投与される、請求項１５～２２のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。
【請求項２６】
前記がんが、ｄｅｌ１９、Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０ＭおよびＣ７９７Ｓから選択される少なくとも１つのＥＧＦＲ変異に関連する、請求項１７～２１のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。
【請求項２７】
前記がんが、ｄｅｌ１９、Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０ＭおよびＣ７９７Ｓから選択される少なくとも２つのＥＧＦＲ変異に関連する、請求項１７～２１のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。
【請求項２８】
本明細書で先に記載したとおりの発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤と、ＥＧＦＲ変異体を含有するＴ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓの選択的アロステリックＥＧＦＲ阻害剤との新規な組み合わせ、ならびにその使用および医薬組成物に関する。
【０００２】
本発明は、特に、アロステリックＥＧＦＲ阻害剤とオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤との組み合わせであって、前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、式（Ｉ）



（Ｉ）

（式中、
Ｌは、結合またはアルキニレンであり、
R^1は、水素またはハロゲンであり、
R^2および$R^{2'}$は、水素およびアルキルから独立して選択されるか、
またはR^2および$R^{2'}$は、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルキルを形

成し、
R^3は、水素、ハロゲンまたはハロアルキルであり、
R^4は、アルキルまたはハロゲンであり、
R^5は、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンまたはヘテロシクロアルキルであり、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンは、R^6から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキルは、R^7から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、
R^6は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択され、
R^7は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択される）
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、組み合わせを提供する。

【背景技術】

【０００３】

受容体チロシンキナーゼのＨＥＲファミリーは、細胞増殖、分化、および生存のメディエータである。この受容体ファミリーには、４つの異なるメンバー、すなわち、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢｌ、またはＨＥＲ１）、ＨＥＲ２（ＥｒｂＢ２）、ＨＥＲ３（ＥｒｂＢ３）、およびＨＥＲ４（ＥｒｂＢ４）が含まれる。リガンドが結合すると、受容体はホモ二量体およびヘテロ二量体を形成し、続く内因性チロシンキナーゼ活性の活性化は、受容体の自己リン酸化および下流シグナル伝達分子の活性化をもたらす（Ｙａｒｄｅｎ，Ｙ．，Ｓｌｉｗｋｏｗｓｋｉ，ＭＸ．Ｕｎｔａｎｇｌｉｎｇ ｔｈｅ ＥｒｂＢ ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ ｎｅｔｗｏｒｋ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．２００１ Ｆｅｂ；２（２）：１２７－３７）。過剰発現または突然変異によるＥＧＦＲの脱調節は、結腸直腸がん、膵臓がん、神経膠腫、頭頸部がん、および肺がんを含む多くの種類のヒトがん、特に非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ：ＮＳＣＬＣ）に関係しており、いくつかのＥＧＦＲ標的化剤が長年にわたって開発されている（Ｃｉａｒｄｉｅｌｌｏ，Ｆ．，ａｎｄ Ｔｏｒｔｏｒａ，Ｇ．（２００８）．ＥＧＦＲ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ．Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３５８，１１６０－１１７４）。ＥＧＦＲチロシンキナーゼの可逆的阻害剤であるエルロチニブ（タルセバ（Ｔａｒｃｅｖａ）（登録商標））は、再発ＮＳＣＬＣの治療として数多くの国で承認されている。

【０００４】

腫瘍が体細胞キナーゼドメイン変異を有するＮＳＣＬＣ患者のサブセットでは、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤の顕著な単剤活性が観察されるが、野生型ＥＧＦＲ患者における臨床的有益性は大幅に低下する（Ｐａｅｚ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．（２００４）．ＥＧＦＲ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ：ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ ｔｈｅｒａｐｙ．Ｓｃｉｅｎｃｅ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ ３０４，１４９７－１５００））。ＥＧＦＲの最も一般的な体細胞変異は、デルタ７４６～７５０が最も一般的な変異であるエクソン１９欠失であり、Ｌ８５８Ｒが最も高頻度の変異であるエクソン２１アミノ酸置換である（Ｓｈａｒｍａ ＳＶ，Ｂｅｌｌ ＤＷ，Ｓｅｔｔｌｅｍａｎ Ｊ，Ｈａｂｅｒ ＤＡ．Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ．２００７ Ｍａｒ；７（３）：１６９－８１）。

【０００５】

治療抵抗性は高頻度で発生し、受容体のＡＴＰ部位内の二次的Ｔ７９０Ｍ変異に起因することが多い。開発された変異選択的不可逆的阻害剤のいくつか、例えば、オシメルチニブ、アルモネルチニブ、ラゼルチニブおよびフルモネルチニブ等は、Ｔ７９０Ｍ変異体に対して非常に活性であるが、これらの有効性は、鍵となる共有結合をこれらが形成するシ

ステイン残基であるＣ７９７Ｓの後天性変異によって損なわれる可能性がある（Ｔｈｒｅｓｓ，Ｋ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ａｃｑｕｉｒｅｄ ＥＧＦＲ Ｃ７９７Ｓ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｍｅｄｉａｔｅｓ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ ＡＺＤ９２９１ ｉｎ ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ ｈａｒｂｏｒｉｎｇ ＥＧＦＲ Ｔ７９０Ｍ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２１，５６０－５６２（２０１５））。Ｃ７９７Ｓ変異は、Ｔ７９０Ｍ標的化ＥＧＦＲ阻害剤に対する耐性の主要な機構であることがＷａｎｇによって更に報告された（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．ＥＧＦＲ Ｃ７９７Ｓ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｍｅｄｉａｔｅｓ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ ｔｈｉｒｄ－ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｉｎ Ｔ７９０Ｍ－ｐｏｓｉｔｉｖｅ ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ，Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ Ｏｎｃｏｌ．２０１６；９：５９）。オシメルチニブに対する耐性を引き起こす更なる変異、例えばＬ７１８ＱがＹａｎｇによって記載されている（Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｎｇ Ｎｏｖｅｌ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｔｏ Ｔｈｉｒｄ－Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ＥＧＦＲ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ ｉｎ Ｎｏｎ－Ｓｍａｌｌ Ｃｅｌｌ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ Ｐａｔｉｅｎｔｓ，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，ＤＯＩ：１０．１１５８／１０７８－０４３２．ＣＣＲ－１７－２３１０）。Ｌｕ ｅｔ ａｌ．（Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＥＧＦＲＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ ａｎｄ ＥＧＦＲＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ ＮＳＣＬＣ：Ｃｕｒｒｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ ｉｎ ｍｅｄｉｃｉｎａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｍｅｄ Ｒｅｓ Ｒｅｖ ２０１８；１－３２）は、ＮＳＣＬＣ治療におけるＥＧＦＲＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０ＭおよびＥＧＦＲＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ耐性変異の標的化について総説論文で報告している。

【０００６】

最も利用可能なＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤はキナーゼのＡＴＰ部位を標的とするので、例えば薬剤耐性ＥＧＦＲ変異体を標的とする等、異なる働きをする新しい治療剤が必要である。

【０００７】

最近の研究では、意図的にアロステリック部位を標的にすることにより、変異体選択的阻害剤につながる可能性があることが示唆されている（Ｊｉａ ｅｔ ａｌ．Ｏｖｅｒｃｏｍｉｎｇ ＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ）ａｎｄ ＥＧＦＲ（Ｃ７９７Ｓ）ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｗｉｔｈ ｍｕｔａｎｔ－ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ａｌｌｏｓｔｅｒｉｃ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ，Ｊｕｎｅ ２０１６，Ｎａｔｕｒｅ ５３４，１２９－１３２）。

【０００８】

したがって、ＥＧＦＲ変異体を含むＴ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓを特異的に阻害する選択的分子の生成が必要とされている。そのような選択的阻害剤は、がん、特にＥＧＦＲ変異体を含有するＴ７９０ＭおよびＣ７９７Ｓの治療的および／または予防的処置に有用であり得る。

【０００９】

重要なことに、そのような選択的アロステリック阻害剤は、オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤に耐性になったＥＧＦＲ変異体を特徴とするがんを治療するように設計された。合理的なことに、一旦薬物耐性が生じると、処置をオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤から、Ｔ７９０Ｍおよび／またはＣ７９７Ｓ変異を有する変異体を標的とするために特別に設計されたアロステリックＥＧＦＲ阻害剤に切り替えることができた。

【発明の概要】

【００１０】

本発明は、オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤と、式（Ｉ）の化合物に対応する選択的アロステリックＥＧＦＲ阻害剤との組み合わせに関する。式（Ｉ）の化合物は、Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ、Ｌ８５８Ｒ、Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ変異を効率的に標的とし、インビトロで低い肝臓クリアランスを有する（表１および

２）。重要なことに、式（Ｉ）の化合物はまた、オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤に対する耐性を引き起こす変異であるＢａ／Ｆ３ベースの同種移植片（図１）において、インビボでＬ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ変異を効率的に標的化する。驚くべきことに、承認されたオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤であるオシメルチニブおよび式（Ｉ）のアロステリックＥＧＦＲ阻害剤の臨床的に適切な用量での併用処置は、ＮＣＩ－Ｈ１９７５異種移植片（これは、ＥＧＦＲ$^{Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ}$二重変異を有するＥＧＦＲ駆動性ＮＳＣＬＣの確立されたモデルである）を有するマウスにおいて腫瘍退縮を劇的に改善した（図２）。重要なことに、式（Ｉ）のＥＧＦＲ阻害剤の結合は、オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤であるオシメルチニブの滞留時間を約１２０倍増加させ、したがって、オシメルチニブがＥＧＦＲに共有結合する速度を加速する（図３）。式（Ｉ）のアロステリックＥＧＦＲ阻害剤とオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤との間のこの驚くべき正の協同作用は、以前に報告されておらず、ＥＧＦＲ関連がん、特に非小細胞肺がんを有する患者に有望な新しい治療戦略を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】（Ａ）それぞれ１０ｍｐｋおよび３０ｍｐｋ、ＢＩＤ　ｐｏでのＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ$^{Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ}$同種移植片における化合物実施例６（正方形）および化合物実施例３（三角形）の抗腫瘍活性。黒い矢印は投与量を示す。１．０未満の腫瘍対照比（ＴＣＲ）は腫瘍増殖阻害を示し、信頼区間（ＣＩ）はデータ分布を反映していた。１．０未満のより高いＣＩは、統計学的有意性を裏付けている。異なるコホートについて体重の有意な変化は生じなかった。

【図２】（Ａ）マウスにおけるＮＣＩ－Ｈ１９７５　ＮＳＣＬＣ由来腫瘍（ＥＧＦＲ$^{Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ}$異種移植片）における化合物実施例６単独およびオシメルチニブと組み合わせた化合物実施例６の抗腫瘍活性。黒矢印は投与量を示す。１．０未満のＴＣＲは腫瘍増殖阻害を示し、ＣＩはデータ分布を反映していた。１．０未満のより高いＣＩは、統計学的有意性を裏付けている。異なるコホートについて体重の有意な変化は生じなかった。（Ｂ）マウスにおけるＮＣＩ－Ｈ１９７５　ＮＳＣＬＣ由来腫瘍（ＥＧＦＲ$^{Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ}$異種移植片）における化合物実施例１単独およびオシメルチニブと組み合わせた化合物実施例１の抗腫瘍活性。黒矢印は投与量を示す。１．０未満のＴＣＲは腫瘍増殖阻害を示し、ＣＩはデータ分布を反映していた。１．０未満のより高いＣＩは、統計学的有意性を裏付けている。

【図３】（Ａ）ストップトフロー蛍光によって測定された結合動態。オシメルチニブは、結合するとＥＧＦＲのＴＲｐ蛍光を消光する。（Ｂ）結合速度論は、オシメルチニブがアロステリック阻害剤化合物実施例１の存在下でＥＧＦＲキナーゼドメイン（Ｌ８５８Ｒ）とより速く反応することを直接示し、正の協同作用を示す。（Ｃ）動態データの全体的な当てはめは、正の協同作用の機構を明らかにする：化合物実施例１は、オシメルチニブの滞留時間を約１２０倍増加させ、したがって、重要な共有結合が形成される速度を加速させる。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

「阻害剤」という用語は、特定のリガンドの特定の受容体への結合と競合する、結合を減少させる、もしくは結合を妨げる化合物、または特定のタンパク質の機能を減少させるもしくは妨げる化合物を表す。特に、その中で使用される阻害剤は、ＥＧＦＲ活性を、標的化する、低下させる、または阻害する化合物を指し、特定の阻害剤は、１μＭ未満、５００ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、５０ｎＭ未満、２５ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、５ｎＭ未満、２ｎＭ未満または１ｎＭ未満のＩＣ５０値を有する。本発明のいくつかの実施形態では、「ＥＧＦＲ阻害剤」という用語は、ＥＧＦＲキナーゼ活性を少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または

少なくとも約９９％低下させる化合物を指す。「オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤」という用語は、活性部位の近くに結合するＥＧＦＲ阻害剤、例えばエルロチニブ、ゲフチニブ、オシメルチニブ、アルモネルチニブ、ラゼルチニブおよびフルモネルチニブ、またはその薬学的に許容される塩、特にメシル酸塩に関する。オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤の非限定的な例としては、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、オシメルチニブ（メレレクチニブ（ｍｅｒｅｌｅｃｔｉｎｉｂ）、Ｔａｇｒｉｓｓｏ（登録商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、ゲフィチニブ（ｌｒｅｓｓａ（登録商標））、ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（商標））、ネラチニブ（Ｎｅｒｌｙｎｘ（登録商標））、ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））、バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））およびブリガチニブ（Ａｌｕｎｂｒｉｇ（登録商標）が挙げられる。

【００１３】

「ＩＣ５０」という用語は、特定の測定された活性の５０％を阻害するために必要な特定の化合物の濃度を指す。

【００１４】

本明細書において、「アルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、１～８個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基、特に１～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基、より具体的には１～４個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。直鎖および分岐鎖Ｃ１－Ｃ８アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル、および異性体オクチル、特に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、およびペンチルである。「アルキル」の特定の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびｔｅｒｔ－ブチルである。メチルは、式（Ｉ）の化合物における「アルキル」の特定の例である。

【００１５】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、「アルキル」という用語が、前に示される意味を有する、式アルキル－Ｏ－の基、例えばメトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシを意味する。「アルコキシ」の特定の例は、メトキシ、エトキシ、およびｔｅｒｔ－ブトキシである。

【００１６】

「アルキレン」という用語は、単独でまたは組み合わせで、１～７個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基または３～７個の炭素原子の二価分岐飽和二価炭化水素基を示す。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、２－エチルブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが挙げられる。「アルキレン」の特定の例は、メチレンである。

【００１７】

「アルキニレン」という用語は、単独でまたは組み合わせて、少なくとも１つの三重結合を有する２～６個の炭素原子の直鎖二価炭化水素鎖または３～６個の炭素原子の分岐二価炭化水素鎖を示す。例示的なアルキニレンとしては、エチニレン、２，２－ジメチルエチニレン、プロピニレン、２－メチルプロピニレン、ブチニレンおよびペンチニレンが挙げられる。「アルキニレン」の特定の例は、エチニレンである。

【００１８】

「オキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、－Ｏ－基を意味する。

【００１９】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味し、特に、フッ素または塩素を意味する。特定の「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素である。「ハロ」という用語は、別の基と組み合わせて、少なくとも１個のハロゲン、特に、１～５個のハロゲンで置換された、特に、１～４個のハロゲン、すなわち、１、２、３、または４個のハロゲン置換された、当該基の置換を意味

する。
【００２０】
「ハロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、少なくとも１個のハロゲンで置換された、特に１～５個のハロゲンで置換された、特に１～３個のハロゲンで置換されたアルキル基を表す。「ハロアルキル」の特定の例は、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルである。
【００２１】
「ヒドロキシル」および「ヒドロキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、－ＯＨ基を意味する。
【００２２】
「カルボニル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、－Ｃ（Ｏ）－基を意味する。
【００２３】
「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１、２、または３個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、４～９個の環原子からなる一価飽和または部分的に不飽和の一環式または二環式環系を意味する。二環式とは、１個または２個の環原子を共通に有する２個の環からなるものを意味する。「ヘテロシクロアルキル」の例は、モルホリニル、ピペリジニル、アゼチジニルおよびピペラジニルであり、「ヘテロシクロアルキル」の特定の例は、ピペリジニルおよびモルホリニルである。
【００２４】
「シクロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、３～８個の環炭素原子を有する一価の飽和環状炭化水素基を表す。「シクロアルキル」の例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。「シクロアルキル」基の特定の例は、シクロプロピルである。
【００２５】
「ピペリジニル」および「ピペリジル」という用語は交換可能であり、単独または組み合わせて、５個の炭素環原子および１個の窒素環原子を含む飽和単環を意味する。
【００２６】
「薬学的に許容され得る」という用語は、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない、遊離塩基または遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に塩酸、ならびに有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、Ｎ－アセチルシステイン等と共に形成される。また、これらの塩は、遊離酸に無機塩基や有機塩基を添加して調製してもよい。無機塩基から誘導される塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩等が含まれるが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第１級、第２級および第３級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、Ｎ－エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩が含まれるがこれらに限定されない。式（Ｉ）の化合物の特に薬学的に許容される塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、およびクエン酸塩である。オシメルチニブの特定の薬学的に許容され得る塩は、メシレート塩とも称されるメタンスルホン酸塩である。
【００２７】
一実施形態では、本発明は、本明細書に記載のオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤および式（Ｉ）のアロステリックＥＧＦＲ阻害剤と、「リーフレット」としても知られる処方情報と、ブリスターパッケージまたはボトル（ＨＤＰＥまたはガラス）と、容器とを含むキ

ットを提供する。処方情報は、好ましくは、本明細書中に記載のオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤とアロステリックＥＧＦＲ阻害剤処置の組み合わせの投与に関する患者へのアドバイスを含む。

【００２８】

Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇ則によれば、不斉炭素原子は、「Ｒ」または「Ｓ」立体配置のものであり得る。式（Ｉ）の化合物は、数個の不斉中心を含み得、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体等のエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性のラセミ体またはジアステレオ異性のラセミ体の混合物として存在し得る。

【００２９】

さらに、本発明は、適用可能な場合は、式（Ｉ）の化合物の対応する重水素化形態の全ての置換基を含む。

【００３０】

光学的に純粋なエナンチオマーが提供される実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーとは、化合物が所望の異性体を９０重量％超、具体的には所望の異性体を９５重量％超、またはより具体的には所望の異性体を９９重量％超含有することを意味し、前記重量パーセントは、化合物の異性体の全重量を基準とする。キラル的に純粋なまたはキラルに富化された化合物は、キラル選択的合成によって、またはエナンチオマーの分離によって調製することができる。エナンチオマーの分離は、最終生成物上で、あるいは適切な中間体上で行われ得る。

【００３１】

式（Ｉ）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩は、医薬（例えば薬学的調製物の形態の）として使用し得る。本発明の薬学的調製物は、経口投与（例えば、錠剤、被覆錠剤、ドラジェ、硬軟ゼラチンカプセル剤、溶液、乳剤または懸濁液の形態）、経鼻投与（例えば、鼻スプレーの形態）、直腸投与（例えば、座薬の形態）、または眼局所投与（例えば、溶液、軟膏、ゲルまたは水溶性高分子挿入剤の形態）等の内服投与が可能である。しかしながら、投与は、筋肉内、静脈内、または眼内等非経口的に（例えば、滅菌注射用溶液の形態で）行うこともできる。

【００３２】

式（Ｉ）の化合物およびその薬学的に許容される塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤、注射液または局所製剤の製造のために、薬学的に不活性な無機または有機アジュバントで処理され得る。ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等は、例えば、錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤用のそのようなアジュバントとして使用することができる。

【００３３】

軟質ゼラチンカプセル剤に適したアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形物質、および液状ポリオール等である。

【００３４】

液剤およびシロップ剤の製造に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

【００３５】

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【００３６】

座剤に適したアジュバントは、例えば、天然油もしくは硬化油、ワックス、脂肪、半固体または液体ポリオール等である。

【００３７】

眼部外用製剤のための適切なアジュバントは、例えば、シクロデキストリン、マンニトール、または当技術分野で公知の多くの他の担体および添加物である。

【００３８】

さらに、薬学的調製物は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、または酸化防止剤を含むことができる。それらはまた、更に他の治療上価値のある物質を含有し得る。

【００３９】

以下の例は、本発明を限定することなく説明するが、本発明の代表例に過ぎない。医薬組成物は、好都合には約１～５００ｍｇ、特に１～１００ｍｇの式（Ｉ）の化合物を含有する。医薬組成物は、好都合には約１～５００ｍｇ、特に１～１００ｍｇの式（ＩＩ）の化合物を含有する。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物を含有する医薬組成物は、更に約１～５００ｍｇ、特に８０ｍｇのオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤を固定用量の組み合わせで含有する。

【００４０】

本発明による組成物の非限定的な例は以下のとおりである：

本発明の化合物を含む医薬組成物の調製：

以下の組成の錠剤は、通常の方法で製造される：

［表］

成分	ｍｇ／錠剤			
	５	２５	１００	５００
式（Ｉ）の化合物	５	２５	１００	５００
無水乳糖ＤＴＧ	１２５	１０５	３０	１５０
Ｓｔａ－Ｒｘ　１５００	６	６	６	６０
微結晶セルロース	３０	３０	３０	４５０
ステアリン酸マグネシウム	１	１	１	１
合計	１６７	１６７	１６７	８３１

【００４１】

製造手順

１．成分１、２、３および４を混合し、精製水で造粒する。

２．顆粒を５０℃で乾燥させる。

３．顆粒を適切な粉砕機器に通す。

４．成分５を添加し、３分間混合し、適切なプレス機で圧縮する。

【００４２】

以下の組成のカプセル剤は通常の方法で製造される。

［表］

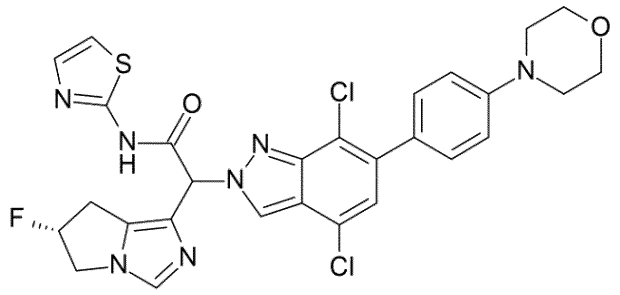
成分	ｍｇ／カプセル			
	５	２５	１００	５００
式（Ｉ）の化合物	５	２５	１００	５００
含水ラクトース	１５９	１２３	１４８	－
コーンスターチ	２５	３５	４０	７０
タルク	１０	１５	１０	２５
ステアリン酸マグネシウム	１	２	２	５
合計	２００	２００	３００	６００

【００４３】
製造手順
１．成分１、２および３を適切なミキサで３０分間混合する。
２．成分４および５を添加し、３分間混合する。
３．適切なカプセルに充填する。
【００４４】
式（Ｉ）の化合物ラクトースおよびコーンスターチを最初にミキサで混合し、次いで粉砕機で混合する。混合物をミキサに戻す；タルクを添加し、近似的に（ｔｈｏａｐｐｒｏｘｉｍａｔｉｖｅｌｙ）混合する。混合物を機械によって適切なカプセル、例えば硬ゼラチンカプセルに充填する。
【００４５】
以下の組成の注射液は通常の方法で製造される。
［表］

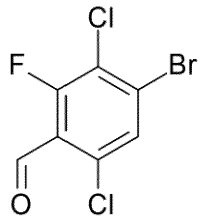
成分	ｍｇ／注射液
式（Ｉ）の化合物	３
ポリエチレングリコール４００	１５０
酢酸	適量　ｐＨ５．０に調整
注射液用の水	１．０ｍｌに調整

【実施例】
【００４６】
略語
ＡｃＯＨ＝酢酸；ＡＴＰ＝アデノシン三リン酸；ＢＩＤ＝１日２回；ＣＡＳ＝化学情報検索サービス機関；ＣＤＩ＝１，１’－カルボニルジイミダゾール；Cl_{int}＝固有クリアランス；c_{max}＝最大血漿濃度；Ｄ＝試験日；ＤＣＭ＝ジクロロメタン；ＤＭＥ＝ジメトキシエタン；ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；ＥＳＩ＝エレクトロスプレーイオン化；ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＥｔＯＨ＝エタノール；ＨＡＴＵ＝ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム；ＬＤＡ＝リチウムジイソプロピルアミド；ＭｅＯＨ＝メタノール；ＭＳ＝質量分析；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＰＯ＝経口、経口（ｐｅｒ　ｏｓ）；ＱＤ＝１日１回；ＲＴ＝室温；ＳＣ＝皮下；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン。

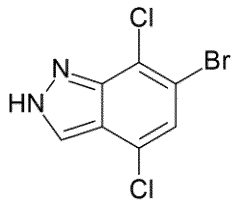
【００４７】
以下の例は、本発明を説明するために提供される。これらは本発明の範囲を制限されるものとして考えられるべきではなく、単にこれらを代表するものとして理解されるべきである。
【００４８】
調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載されている方法、または当技術分野の当業者に知られている方法、例えばキラルクロマトグラフィまたは結晶化によって得ることができる。
【００４９】
実施例１
２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



工程１：４－ブロモ－３，６－ジクロロ－２－フルオロベンズアルデヒド



テトラヒドロフラン（７０ｍｌ）中の１－ブロモ－２，５－ジクロロ－３－フルオロベンゼン（９．４１ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）の溶液を、ドライアイス／アセトン浴中で冷却した。ＴＨＦ中、２ｍｏｌ／ｌのＬＤＡ（２１．２ｍｌ、４２．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、混合物を－７５℃で２０分間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．８２ｇ、３．０ｍｌ、３８．６ｍｍｏｌ、１当量）を滴下して加え、１時間撹拌した。エーテル中の酢酸溶液（１：１、１０ｍｌ）を加えた。混合物を室温まで温めた。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（$MgSO_4$）、フィルタにかけ、減圧濃縮し、粗表題化合物（定量収率）を淡黄色固体として得た。化合物を更に精製することなく次の工程に使用した。
【００５０】
工程２：６－ブロモ－４，７－ジクロロ－１Ｈ－インダゾール

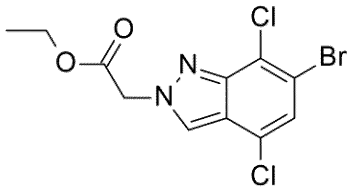


ジオキサン（５０ｍｌ）中の４－ブロモ－３，６－ジクロロ－２－フルオロベンズアルデヒド（実施例１、工程１）（１０．５ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン水

和物（３．８６ｇ、３．７８ｍｌ、７７．２ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を室温で３日間撹拌した。ヒドラジン水和物（３８６ｍｇ、０．３８ｍｌ、７．７２ｍｍｏｌ、０．２当量）を加え、混合物を７０℃で７時間暖めた。室温に冷却した後、水を添加し、沈殿した固体を濾過によって収集した。固体に少量のアセトニトリルを加え、２時間撹拌した。濾過により固体を収集し、少量のアセトニトリルで洗浄し、乾燥し、表題化合物（７．８ｇ、収率７６％）を灰色がかった白色固体として得た。ｍ／ｚ　２６７．０／２６９．０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００５１】

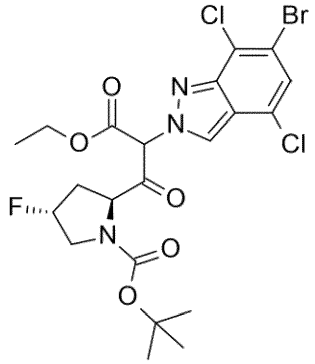
工程３：エチル２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）アセテート



Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１１．５ｍＬ）中の６－ブロモ－４，７－ジクロロ－１Ｈ－インダゾール（実施例１、工程２）（７．８４ｇ、２９．５ｍｍｏｌ、当量：１）の溶液に、エチル２－ブロモアセテート（９．８５ｇ、６．５３ｍｌ、５９ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。氷を加え、沈殿した固体を濾過により収集し、水で洗浄した。化合物を沸騰エタノールから結晶化した。固体を濾過により収集し、少量のエタノールで洗浄し、乾燥し、表題化合物を白色固体として得た（７．５ｇ、収率７０％）。ｍ／ｚ　３５３．０，３５５．０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００５２】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］－４－フルオロ－ピロリジン－１－カルボキシレート

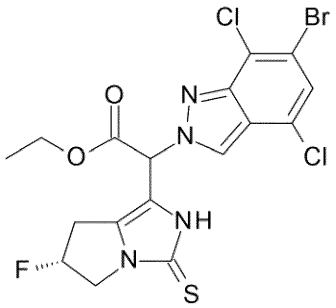


テトラヒドロフラン（１１ｍｌ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボン酸（２．３４ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．５５当量）の溶液を氷浴中で冷却した。カルボニルジイミダゾール（１．６３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．５５当量）を加えた。冷却浴を除去し、混合物を３時間撹拌して溶液Ａを得た。テトラヒドロフラン（１１ｍｌ）中のエチル２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）アセテート（実施例１、工程３）（２．２８ｇ、６．５ｍｍｏｌ）の溶液を－７０℃に冷却した。テトラヒドロフラン（５．０ｍｌ、１０ｍｍｏｌ、１．５５当量）中２ｍｏｌ／ｌのＬＤＡを５分以内に滴下して加えた。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。溶液Ａを５分以内に滴下して加えた。混合物を冷却浴中で一晩室温まで温めた。飽和NH_4Cl水溶液を添加した後、混合物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を水で洗浄し、混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固し、粗表題化合物（定量

的収率）を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ｍ／ｚ　５６６．１／５６８．１，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００５３】

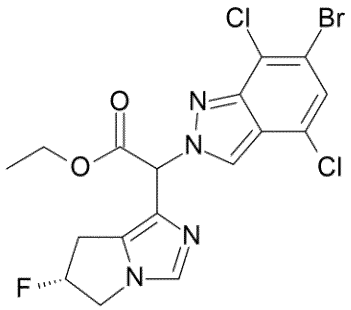
工程５：エチル２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート



ジオキサン（１１ｍｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌ中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］－４－フルオロ－ピロリジン－１－カルボキシレート（実施例１、工程４）（４．２３ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固させた。残渣をエタノール（３７ｍｌ）に溶解し、チオシアン酸カリウム（８２９ｍｇ、８．５３ｍｍｏｌ、１．３３量）およびエタノール中１Ｍ　ＨＣｌ（１２．８ｍｌ）を添加し、室温で４０時間撹拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮乾固し、粗表題化合物（２．５ｇ、収率７６％）を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ｍ／ｚ　５０９．０／５１１．０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００５４】

工程６：エチル２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート

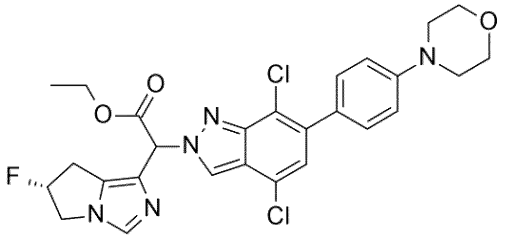


酢酸（１０ｍｌ）中のエチル２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート（実施例１、工程５）（１．４６ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を１０℃まで冷却した。過酸化水素、３５％（１．１２ｇ、１．０１ｍｌ、１１．５ｍｍｏｌ、４当量）を滴下して加えた。反応混合物を１時間、室温で撹拌した。過剰の過酸化水素は、飽和亜硫酸ナトリウム溶液の添加によって破壊された。若干量の水（全ての塩を溶解するのに十分な量）および酢酸エチルを添加した後、混合物に固体炭酸ナトリウムを慎重に添加することによってｐＨ９にした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製し、表題

化合物（０．８１ｇ、収率５８％）を淡褐色固体として得た。ｍ／ｚ　４７５．０／４７７．０，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００５５】

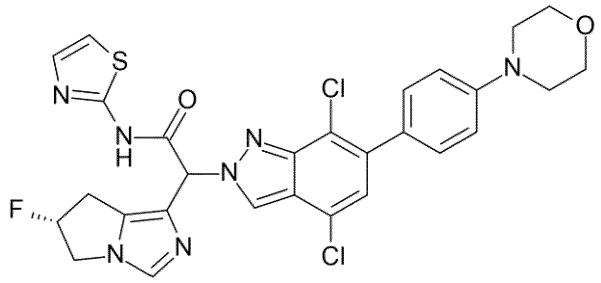
工程７：エチル２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート



エチル２－（６－ブロモ－４，７－ジクロロ－インダゾル－２－イル）－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート（実施例１、工程６）（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、（４－モルホリノフェニル）ボロン酸（１３０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３当量）および炭酸セシウム（２０５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、３当量）をトルエン（３．０ｍｌ）と混合し、超音波処理下で混合物にアルゴンを通気することによって脱気した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、混合物を、封管内で、１１０℃で３０分間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、半濃縮炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、酢酸エチル中０％～４０％メタノール）によって精製し、表題化合物（８２ｍｇ、収率６９％）を淡褐色非晶体として得た。ｍ／ｚ　５５８．４，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００５６】

工程８：２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



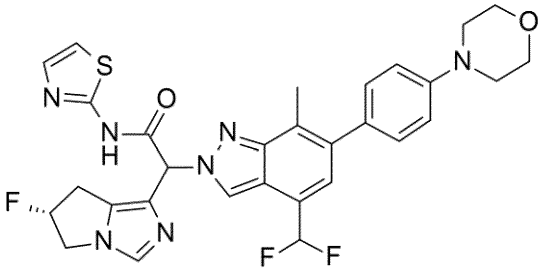
テトラヒドロフラン（１．１ｍｌ）中のエチル２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート（実施例１、工程７）（４０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の溶液に、１ＭのＬｉＯＨ（１０１μｌ、０．１０ｍｍｏｌ、１．５当量）および水（４００μｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、乾燥させた。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．１ｍｌ）に溶解した。チアゾル－２－アミン（９ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびヒューニッヒ塩基（２８ｍｇ、０．０３７ｍｌ、０．２１ｍｍｏｌ、３当量）を添加した後、混合物を室温で１時間撹拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフ

ィ（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル中０％～４０％メタノール）によって精製し、表題化合物（２２ｍｇ、収率５０％）を淡褐色固体として得た。ｍ／ｚ　６１２．４，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

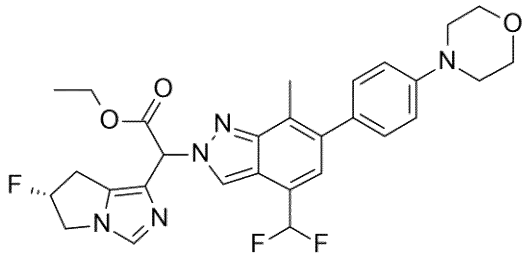
【００５７】

実施例２

２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



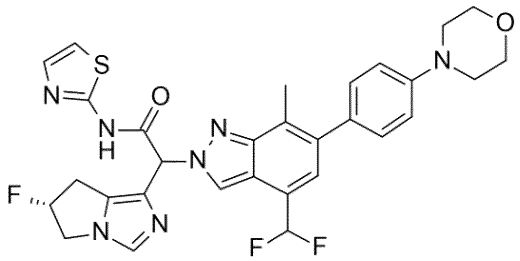
工程１：エチル２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート



２－ＭｅＴＨＦ（６ｍＬ）、水（１ｍＬ）中の中間体１（０．５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、当量：１．０）、（４－モルホリノフェニル）ボロン酸（ＣＡＳ１８６４９８－０２－２、３２９ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、当量：１．５）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１８３ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、当量：１．２５、）の懸濁液をアルゴンで１０分間脱気した。ジクロロ［ビス（ジフェニルホスフィノフェニル）エーテル］パラジウム（ＩＩ）（ＣＡＳ２０５３１９－０６－８、９１ｍｇ、１２７μｍｏｌ、当量：０．１２）を添加した。反応混合物を８５℃で５時間撹拌した。ＡｃＯＨ（１９１ｍｇ、１８２μＬ、３．１８ｍｍｏｌ、当量：３．０）を添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ　２：１に注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、１２ｇ、ヘプタン中０％～５０％（ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ／水溶液ＮＨ$_3$　７５：２５：２））によって精製すると、表題化合物が灰白色固体（４３３ｍｇ、７４３μｍｏｌ、収率７０％）として得られた。ｍ／ｚ　５５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００５８】

工程２：２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド

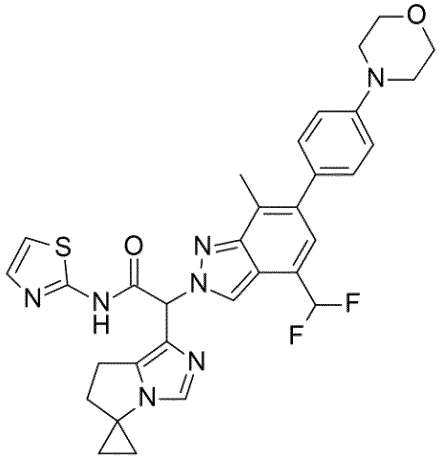


ＴＨＦ（９ｍＬ）およびＭｅＯＨ（９ｍＬ）中のエチル２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート（７２０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液に、ＬｉＯＨ（１Ｍ水溶液、２．６ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ、当量：２．０）を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。ＨＣｌ（５Ｎ水溶液、５２０μＬ、２．６ｍｍｏｌ、当量：２．０）を添加した（ｐＨ６）。トルエンを添加し、反応混合物を真空中で濃縮した。カルボン酸をＤＭＳＯ（６ｍＬ）に溶解し、チアゾール－２－アミン（１９５ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、当量：１．５）、ＤＩＰＥＡ（８４０ｍｇ、１．１４ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ、当量：５．０）およびＨＡＴＵ（７４２ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、当量：１．５）を添加した。反応混合物を１．５時間室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ　２：１に注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、４０ｇ、ＤＣＭ中０％～５％ＭｅＯＨ）によって精製した。生成物を凍結乾燥し、表題化合物を灰白色固体（５０１ｍｇ、６３％収率）として得た。ｍ／ｚ　６０８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

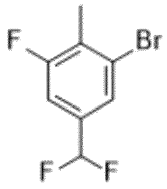
【００５９】

実施例３

２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾール－２－イル－アセトアミド；



工程１：１－ブロモ－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－２－メチル－ベンゼン

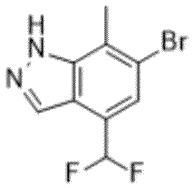


ジクロロメタン（９８ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチルベンズアルデ

ヒド（ＣＡＳ番号１３７０４１１－４７－４、２０．５ｇ、８９．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の冷却溶液に、モルホリノスルファトリフルオリド（ＣＡＳ番号５１０１０－７４－３、２４．８ｇ、１７．３ｍＬ、１３５ｍｍｏｌ、１．５当量）を分割して添加した。反応混合物を０～５℃で２０分間、次いで室温で１６時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）を氷冷下で慎重に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンに注ぎ入れ、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、１２０ｇ、１００％ペンタン）によって精製すると、表題化合物（１８．６ｇ、収率８７％）が無色油状物として得られた。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｔ，Ｊ＝５６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．２２（ｍ，３Ｈ）

【００６０】

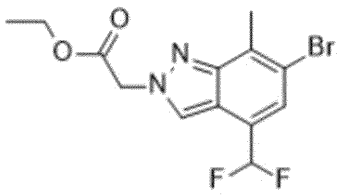
工程２：６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール



テトラヒドロフラン（２４０ｍＬ）中の１－ブロモ－５－（ジフルオロメチル）－３－フルオロ－２－メチル－ベンゼン（実施例１、工程１）（２６．４ｇ、１１０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を－７５℃に冷却した。温度を－７０℃未満に維持しながら、リチウムジイソプロピルアミド溶液（テトラヒドロフラン／ヘプタン／エチルベンゼン中２Ｍ、６６．３ｍＬ、１３３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下して加えた。反応混合物を７５℃で３０分間撹拌した。ギ酸エチル（１６．４ｇ、１７．７ｍＬ、２２０ｍｍｏｌ、２．０当量）を－７０℃未満で添加した。反応混合物を７５℃で３０分間撹拌した。酢酸（１６．６ｇ、１５．８ｍＬ、２７７ｍｍｏｌ、２．５当量）を－５５℃未満で添加した。反応混合物を室温まで温め、酢酸エチルに注ぎ、希釈ＨＣｌ水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮し、推定４－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２－フルオロ－３－メチル－ベンズアルデヒドを黄色油状物（２９．５ｇ）として得て、これを更に精製することなく使用した。推定粗４－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２－フルオロ－３－メチル－ベンズアルデヒド（２９．５ｇ）をジメトキシエタン（１５０ｍＬ）に溶解した。Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１０．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ、１．１当量）および炭酸カリウム（３０．６ｇ、２２１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。反応混合物を４５℃で２．５時間撹拌し、次いで、焼結ガラスを通してフィルタにかけ、ジメトキシエタン（２回）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。オキシムエーテル中間体をジメチルスルホキシド（１５０ｍＬ）に溶解した。ヒドラジン水和物（８３ｇ、８０．５ｍＬ、１．６６ｍｏｌ、１５当量）を添加した。反応混合物を１１０℃で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル／テトラヒドロフラン５：１の混合物に注いだ。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２×１２０ｇ、ヘプタン中勾配０％～３０％酢酸エチル）によって精製すると、表題化合物（１３．５ｇ、収率４５％）が白色固体（１３．５ｇ、収率４５％）として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ２６０．９／２６２．８ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００６１】

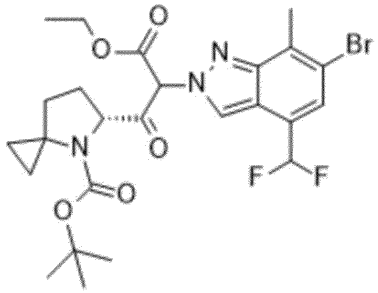
工程３：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾール－２－イル］アセテート



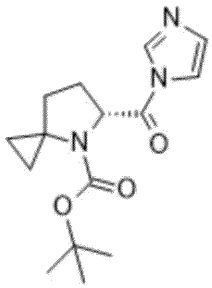
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７５ｍＬ）中の６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（実施例１、工程２）（１９ｇ、７２．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－ブロモ酢酸エチル（ＣＡＳ番号１０５－３６－２、１８．２ｇ、１２．２ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ入れ、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２×１２０ｇ、ヘプタン中勾配０％～２０％酢酸エチル）によって精製すると、表題化合物（２１．２ｇ、収率８０％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４６．９／３４８．８　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００６２】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－５－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシレート



ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－５－（イミダゾール－１－カルボニル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシレートの調製



【００６３】

ジクロロメタン（１７ｍＬ）中の（５Ｒ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボン酸（ＣＡＳ番号２００７９１６－０６－３、１．０２ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（８１８ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）を３回に分けて添加し、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ入れ、ジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮すると、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－５－（イミダゾール－１－カルボニル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシレート（１．３０ｇ、収

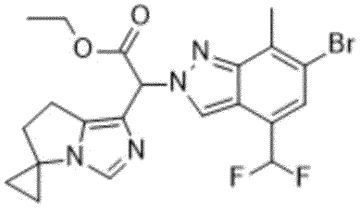
率９５％、純度９０％）が灰白色固体として得られ、これを次の工程で直接使用した。

【００６４】

テトラヒドロフラン（１６ｍＬ）中のエチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］アセテート（実施例１、工程３）（１．２ｇ、３．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を－５０℃に冷却した。ＮａＨＭＤＳ（テトラヒドロフラン中１Ｍ）（４ｍＬ、４ｍｍｏｌ、１．１６当量）を添加し、反応混合物を－５０℃で４５分間撹拌した。テトラヒドロフラン（１６ｍＬ）中の上述のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－５－（イミダゾール－１－カルボニル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシレート（１．２９ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１．１５当量）の溶液を－５０℃で滴下して加えた。反応混合物を－５０℃で３０分間撹拌した。次いで、冷却浴を除去し、反応混合物を室温まで温めた。反応混合物を室温２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液、次いでブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけて、真空中で濃縮すると、表題化合物（２．３７ｇ、収率９６％、純度８０％）が淡褐色泡状物として得られ、これを更に精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７０．３／５７２．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００６５】

工程５：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－アセテート

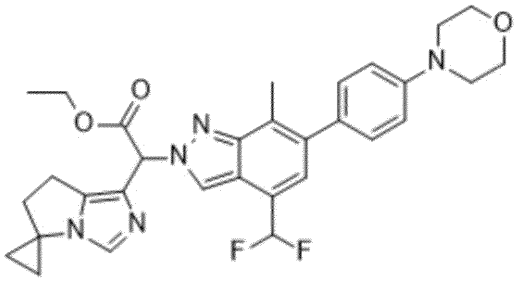


ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－５－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシレート（実施例１、工程４）（２．３６ｇ、３．３１ｍｍｏｌ、１．０当量、純度８０％）およびＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、４．２ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ、５．０７当量）の混合物。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、１ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、１．２１当量）を添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、１ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、１．２１当量）を添加し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物をエタノール（７．６ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）で希釈した。チオシアン酸カリウム（４１９ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ピリジン（３．９１ｇ、４ｍＬ、４９．４６ｍｍｏｌ、１４．９当量）をゆっくり添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　$KHSO_4$＋水に注ぎ、酢酸エチルで３回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質を酢酸（７．６ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。過酸化水素（水中３５重量％溶液、０．５８０ｍＬ、６．６２ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で滴下して加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。過剰の過酸化水素を$Na_2S_2O_3$の１Ｍ水溶液で破壊した。混合物を固体Na_2CO_3で慎重に塩基性化し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２４ｇ、ヘプタン中勾配０％～１００％酢酸エチル）によって精製した。生成物を含有する全ての画分を合わせ、真空中で濃縮すると、表題化合物（８８２ｍｇ、収率

５３％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７９．３／４８１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００６６】

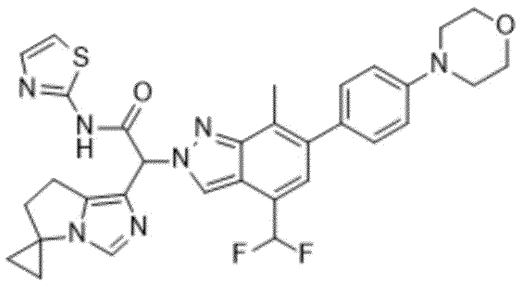
工程６：エチル２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－アセテート



１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）中のエチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－アセテート（実施例１、工程５）（３５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）、（４－モルホリノフェニル）ボロン酸（ＣＡＳ番号１８６４９８－０２－２、１８７ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ、１．３０当量）、炭酸セシウム（６７９ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、３．００当量）およびジクロロメタンとの［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体（８２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、０．１４当量）の混合物にアルゴンをフラッシュし、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２４ｇ、ヘプタン中勾配０％～９０％酢酸エチル）によって精製した。生成物を含有する全ての画分を合わせ、濃縮すると、表題化合物（３５２ｍｇ、収率８１％、純度９０％）が灰白色泡状物として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００６７】

工程７：２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；



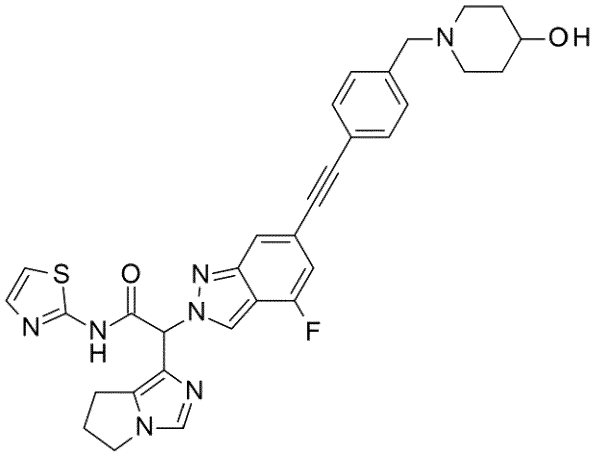
エタノール（１．８ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１．８ｍＬ）中のエチル２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－アセテート（実施例１、工程６）（３４６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、水酸化リチウム（１Ｍ水溶液、０．６４ｍＬ、０

．６４ｍｍｏｌ、１．１５当量）を添加した。反応混合物を室温１．５時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、トルエンと２回共蒸発させた。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．８ｍＬ）に懸濁し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３０ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ、３．１当量）、チアゾール－２－アミン（７２ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．３当量）およびＨＡＴＵ（２７４ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。反応混合物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で抽出した。水層を酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水で３回およびブラインで１回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗生成物をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２５ｇ、ジクロロメタン中勾配０％～５％メタノール）によって精製した。生成物を含有する全ての画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＯＬＵＴＥ　ＨＭ－Ｎに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィ（Ｓｉ－アミン、１２ｇ、酢酸エチル中勾配０％～１０％メタノール）によって再精製した。生成物を含有する全ての画分を合わせ、濃縮すると、表題化合物（１８３ｍｇ、収率５３％）が灰白色泡状物として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

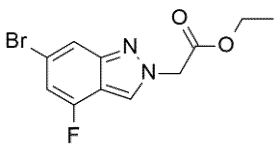
【００６８】

実施例４

２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－１－イル）－２－（４－フルオロ－６－（（４－（（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）エチニル）－２Ｈ－インダゾール－２－イル）－Ｎ－（チアゾール－２－イル）アセトアミド



工程１：エチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾール－２－イル）アセテート

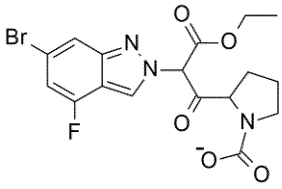


６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（ＣＡＳ８８５５２０－２３－０）（１当量）、エチル２－ブロモアセテート（２当量）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（溶液を生成するため少量）の混合物を、反応の完了まで１００℃に加熱した。室温に冷却した後、氷を添加し、沈殿した固体を濾過によって収集し、水で洗浄した。表題化合物（灰白色色固体、収率５３％）をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ｎ－ヘプタン中０％～４０％酢酸エチル）を使用して精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，３００ＭＨｚ）δ＝８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．８Ｈｚ），７．６８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．１Ｈｚ），６．８７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．３，９．６Ｈｚ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．３０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）．

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０２．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【００６９】

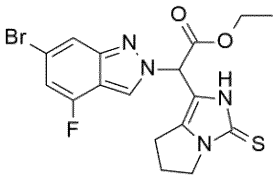
工程２：２［－２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］ピロリジン－１－カルボキシレート



エチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）アセテート（１当量）を、ＣＤＩ予備活性化ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリン（ＣＡＳ１５７６１－３９－４）（１．５５当量）と、ＬＤＡ（１．５５当量）の存在下、ＴＨＦ中、－７０℃～室温で反応させた。この反応により、表題化合物２［－２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］ピロリジン－１－カルボキシレートを得た。

【００７０】

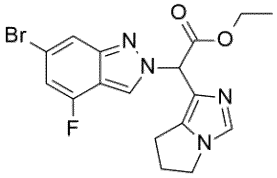
工程３：エチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－１－イル）アセテート



２［－２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（１当量）をＨＣｌ（ジオキサン中）と室温で反応させた。Ｎｅｓｔ、ＫＳＣＮ（１．３３当量）を、室温でエタノール中のＨＣｌの存在下で添加した。この反応により、エチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテートを得た。

【００７１】

工程４：エチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート

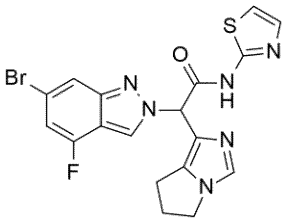


酢酸（１０ｍＬ）中のエチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート（２．８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、３５％（１．１２ｇ、１．０１ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ、４当量）の過酸化水素を１０℃で滴下して加えた。反応混合物を１時間、室温で撹拌した。過剰の過酸化水素は、飽和亜硫酸ナトリウム溶液の添加によって破壊された。若干量の水（全ての塩を溶解するのに十分な量）および酢酸エチルを添加した後、混合物に固体炭酸ナトリウムを慎重に添加することによってｐＨ９にした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィ（シリカゲル、ｎ－ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって

精製すると、表題化合物が褐色ゴム状物として得られた（工程２から工程４にかけて収率５１％）。１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．２２（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１．２，９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９７（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．１０（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０９．０　［Ｍ＋Ｈ］＋．

【００７２】

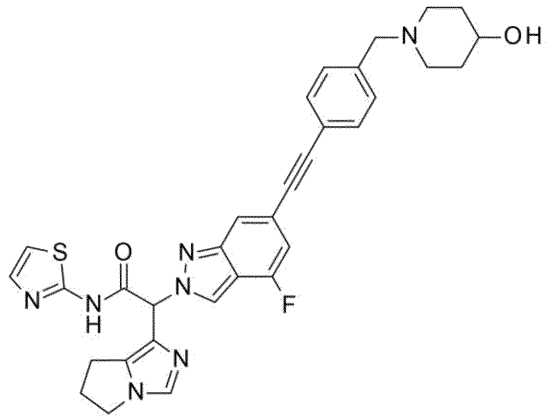
工程５：２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



エタノール（３ｍＬ）中のエチル２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート（１当量）の溶液に、水酸化リチウム１Ｍ（１．１当量）を加えた。反応物を１時間撹拌し、溶媒を蒸発させ、残渣を濃縮し、トルエンと２回共蒸発させて水を除去した。反応混合物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）に希釈し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３４５ｍｇ、０．４６６ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）、チアゾル－２－アミン（１１６ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．３当量）およびＨＡＴＵ（４４０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、ジクロロメタン中のメタノール０％～１０％）によって精製すると、２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドが得られた。

【００７３】

工程６：２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－２－（４－フルオロ－６－（（４－（（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）エチニル）－２Ｈ－インダゾル－２－イル）－Ｎ－（チアゾル－２－イル）アセトアミド



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－（６－ブロモ－４－フルオロ－インダゾル－２－イル）－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル

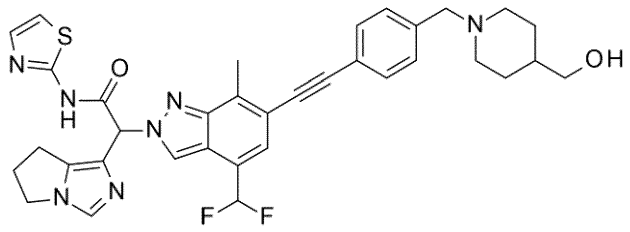
－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド（１当量）の溶液に、４－エチニルベンズアルデヒド（４９ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ、１当量）、トリエチルアミン（１１３．８３ｍｇ、０．１５７ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ、３当量）、トリフェニルホスフィン（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、０．１００当量）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１３ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．０５０当量）およびヨウ化銅（Ｉ）（３．５７ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．０５０当量）を加えた。バイアルに蓋をし、マイクロ波中１１０℃で２０分間加熱し、次いで、４－エチニルベンズアルデヒド（４９ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、バイアルを再び１１０℃で２０分間加熱した。この手順を３回繰り返した。合計で、反応混合物を１１０℃で５×２０分間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した（４回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけて、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中のメタノール０％～１０％）によって精製し、ピペリジン－４－オール（１．３当量）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７０ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ、１．６当量）と更に合わせた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３溶液に注ぎ、ジクロロメタン／メタノール９：１の混合物で３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル中メタノール０％～１０％）によって精製すると、表題化合物（収率１６％、灰白色固体）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．２６（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．０６－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．４７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９４．６［Ｍ－Ｈ］$^-$．

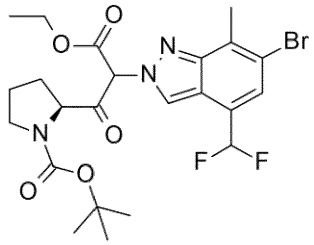
【００７４】

実施例５

２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



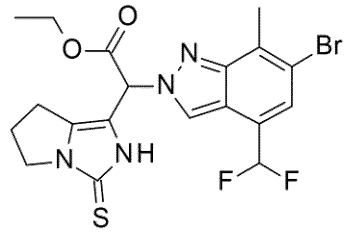
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチルインダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－オキソプロパノイル］ピロリジン－１－カルボキシレート



エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］アセテート（０．６５ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、当量：１．０）をＴＨＦ（７．５８ｍＬ）に溶解し、－７５℃に冷却した。ＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、１．１２ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ、当量：１．２０）を５分以内に滴下して加えた。反応混合物を－７５℃で４０分間撹拌した。ＴＨＦ（７．５８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（イミダゾール－１－カルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピロリジン－２－カルボン酸から調製）（０．７７ｇ、２．９ｍｍｏｌ、当量：１．５５）の溶液を－７５℃でゆっくり添加し、－７５℃で３０分間撹拌し、次いで、室温まで温め、室温で１８時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を水で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物（１．４１ｇ、７２％純度、９９％，収率）を得て、更に精製することなく次の工程に使用した。ｍ／ｚ　５４４．１，５４６．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．Ｂｒ同位体．

【００７５】

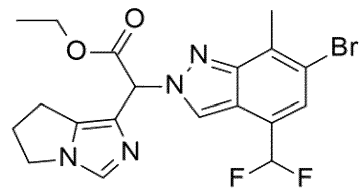
工程２：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート



実施例７の工程５と同様に、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチルインダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－オキソプロパノイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、７２％純度、１．８５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中ＨＣｌ　４Ｍおよびチオシアン酸カリウムで処理して、表題化合物を褐色油状物として得て（１．０７ｇ、８５％純度、１００％収率）、これを更に精製することなく、次の工程に使用した。ｍ／ｚ　４８５．０，４８６．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００７６】

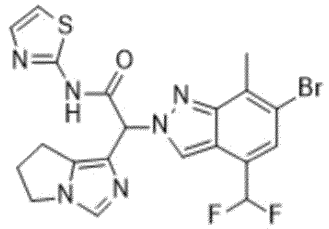
工程３：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート



実施例７の工程６と同様に、エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート（１．０６ｇ、８５％純度、１．８６ｍｍｏｌ）を過酸化水素およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物で処理して、表題化合物を黄色泡状物として得た（３６０ｍｇ、４３％収率）。ｍ／ｚ　４５３．０，４５４．９　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００７７】

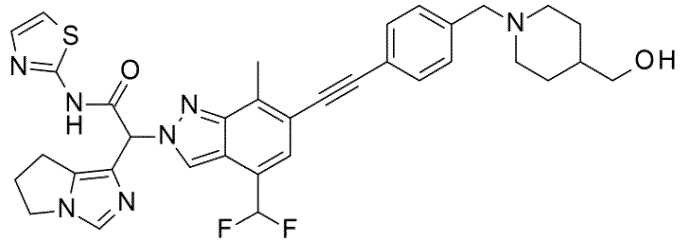
工程４：２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）アセテート（実施例５、工程３）およびチアゾル－２－アミンから出発して、実施例７の工程７に記載された化学と同様の化学を用いて、表題化合物を淡黄色泡状物、ＭＳ：ｍ／ｅ＝５０９．１／５１１．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）として得た。

【００７８】

工程５：２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド

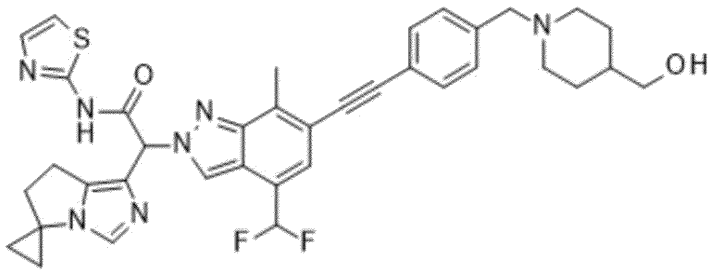


２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド（実施例５、工程４）および［１－［（４－エチニルフェニル）メチル］－４－ピペリジル］メタノール塩酸塩（実施例７、工程９）から出発して、実施例７の工程１０に記載された化学と同様の化学を用いて、表題化合物を褐色固体、ＭＳ：ｍ／ｅ＝６５６．５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）として得た。

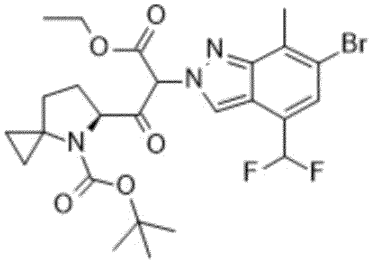
【００７９】

実施例６

２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（５－エチル－５－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



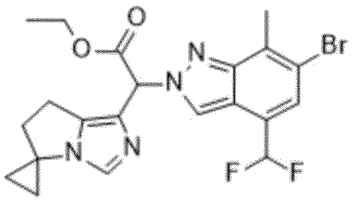
工程１：（５Ｓ）－５－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－ケト－プロパノイル］－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル



実施例１の工程４と同様に、（５Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボン酸をカルボニルジイミダゾールで処理して、溶液Ａを得た。２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］酢酸エチルエステルをＬＤＡで脱プロトン化し、－７８℃で溶液Ａで処理した。室温で一晩撹拌し、実施例７、工程４と同様に後処理した後、粗表題化合物を淡黄色泡状物として得て、更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ：ｍ／ｅ＝５７２．３（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）

【００８０】

工程２：２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－酢酸エチルエステル



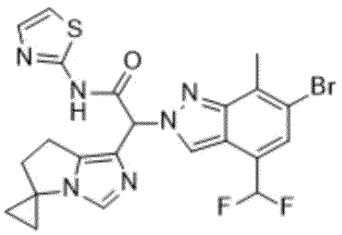
実施例１の工程５と同様に、（５Ｓ）－５－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－ケト－プロパノイル］－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルエステルをジオキサン中ＨＣｌを用いて脱保護し、続いてチオシアン酸カリウムと反応させて、粗中間体を得て、これを更に精製することなく、次の工程に使用した。

【００８１】

実施例７の工程６と同様に、中間体をＡｃＯＨ中過酸化水素で処理して、表題化合物を淡黄色泡状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝４８１．２（［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）

【００８２】

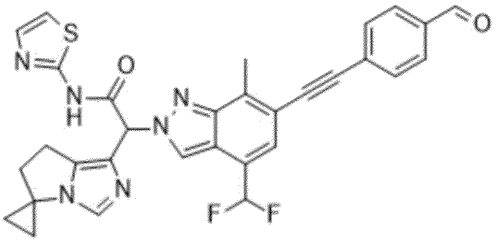
工程３：２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－酢酸エチルエステル（実施例６、工程２）およびチアゾル－２－アミンから出発して、実施例７の工程７に記載された化学と同様の化学を用いて、表題化合物を淡黄色泡状物：ＭＳ：ｍ／ｅ＝５３５．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）として得た。

【００８３】

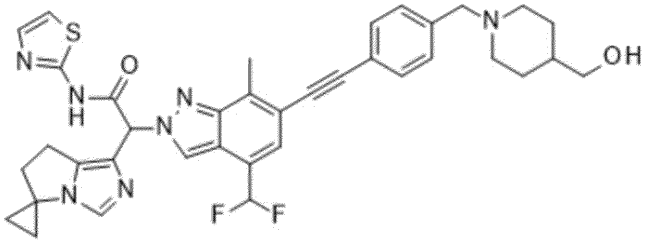
工程４：２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－（４－ホルミルフェニル）エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド（実施例６、工程３）および４－エチニルベンズアルデヒドから出発して、実施例７の工程１０に記載された化学と同様の化学を用いて、表題化合物を暗褐色の非晶質、ＭＳ：ｍ／ｅ＝５８３．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）として得た。

【００８４】

工程５：２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（５－エチル－５－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



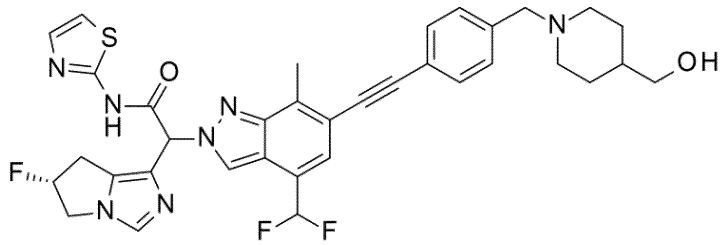
２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－（４－ホルミルフェニル）エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド（実施例６、工程４）およびピペリジン－４－イルメタノールから出発して、実施例７の工程８に記載された化学と同様の化学を用いて、表題化合物を淡黄色固体、

ＭＳ：ｍ／ｅ＝６８２．５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）として得た。

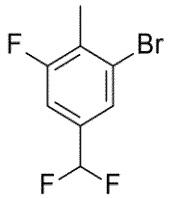
【００８５】

実施例７

２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド



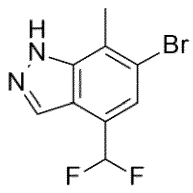
工程１：１－ブロモ－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－２－メチルベンゼン



ＤＣＭ（９８ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチルベンズアルデヒド（ＣＡＳ１３７０４１１－４７－４、２０．５ｇ、８９．７ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液を氷浴で冷却した。モルホリノ硫黄トリフルオリド（ＣＡＳ　５１０１０－７４－３、２４．８ｇ、１７．３ｍＬ、１３５ｍｍｏｌ、当量：１．５）を少しずつ加えた。反応混合物を０～５℃で２０分間撹拌し、次いで、室温で１６時間撹拌した。氷冷しながら、飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）を慎重に添加した。反応混合物を１時間、室温で撹拌した。反応混合物をＤＣＭに注ぎ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、１２０ｇ、１００％ペンタン）によって精製し、表題化合物が無色油状物（１８．６ｇ、収率８７％）として得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｔ，Ｊ＝５６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．２２（ｍ，３Ｈ）

【００８６】

工程２：６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール



ＴＨＦ（２４０ｍＬ）中の１－ブロモ－５－（ジフルオロメチル）－３－フルオロ－２－メチルベンゼン（実施例１、工程１）（２６．４ｇ、１１０ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液を－７５℃に冷却した。ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中２Ｍ、６６．３ｍＬ、１３３ｍｍｏｌ、当量：１．２）を－７０℃未満で滴下して加えた。反応混合物を－７５℃で３０分間撹拌した。ギ酸エチル（１６．４ｇ、１７．７ｍＬ、２２０ｍｍｏｌ、当量：２．０）を－７０℃未満で添加した。反応混合物を－７５℃で３０分間撹拌した。ＡｃＯＨ（１６．６ｇ、１５．８ｍＬ、２７７ｍｍｏｌ、当量：２．５）を－５５

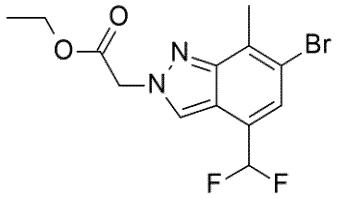
℃未満で添加した。反応混合物を室温まで温め、ＥｔＯＡｃに注ぎ、希ＨＣｌ水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させて真空中で濃縮し、推定４－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒドを黄色油状物（２９．５ｇ）として得て、更なる精製なく使用した。

【００８７】

推定粗４－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒド（２９．５ｇ）をＤＭＥ（１５０ｍＬ）に溶解した。Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１０．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ、当量：１．８４）およびK_2CO_3（３０．６ｇ、２２１ｍｍｏｌ、当量：３．３４）を添加した。反応混合物を、２．５時間４５℃で撹拌し、焼結ガラスを通してフィルタにかけ、ＤＭＥ（２回）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。オキシムエーテル中間体をＤＭＳＯ（１５０ｍＬ）に溶解した。ヒドラジン水和物（８３ｇ、８０．５ｍＬ、１．６６ｍｏｌ、当量：２５）を添加した。反応混合物を１１０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ　５：１に注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２×１２０ｇ、ヘプタン中０％～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、表題化合物が白色固体（１３．５ｇ、収率７４％）として得られた。ｍ／ｚ　２５８．９，２６０．８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００８８】

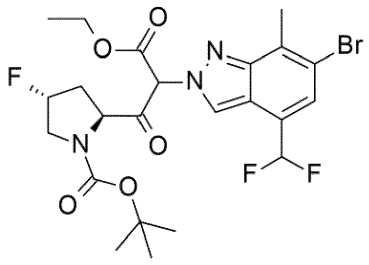
工程３：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾール－２－イル］アセテート



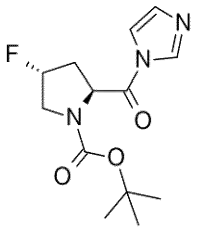
ＤＭＦ（７５ｍＬ）中の６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（実施例１、工程２）（１９ｇ、７２．８ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液に、エチル２－ブロモアセテート（１８．２ｇ、１２．２ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ、当量：１．５）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、２×１２０ｇ、ヘプタン中０％～２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２１．２ｇ、８０％収率）。ｍ／ｚ　３４６．９，３４８．８，［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００８９】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］－４－フルオロ－ピロリジン－１－カルボキシレート



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－２－（イミダゾール－１－カルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製：



【００９０】

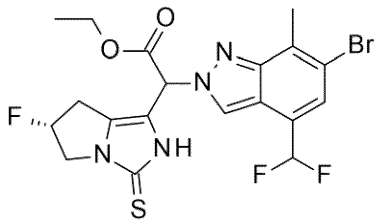
ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－フルオロ－ピロリジン－２－カルボン酸（ＣＡＳ２０３８６６－１４－２、３０ｇ、１２９ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（２５ｇ、１５４ｍｍｏｌ、式：１．２）を０℃で少しずつ加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、水（３ｘ）および１Ｍ　ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１ｘ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で３０℃で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－２－（イミダゾール－１－カルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３６．６ｇ、１２９ｍｍｏｌ、１００％収率）を白色固体として得、使用前に－２０℃で貯蔵した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，３００ＭＨｚ）δ　８．２７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．４Ｈｚ），７．１５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ），４．９－５．２（ｍ，１Ｈ），３．６－４．１（ｍ，２Ｈ），２．０－２．９（ｍ，２Ｈ），１．２－１．５（ｍ，９Ｈ）．

【００９１】

ＫＯ^{t}Ｂｕ（４．５３ｇ、４０．３ｍｍｏｌ、当量：２．０）をＴＨＦ（１８ｍＬ）に溶解した。反応混合物を－５５℃に冷却した。ＴＨＦ（２４ｍＬ）中のエチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］アセテート（実施例１、工程３）（７ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液を－５０℃未満で滴下して加えた。反応混合物を－５０℃～－５５℃で１時間撹拌した。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の、先に調製したｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－２－（イミダゾール－１－カルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（６．８５ｇ、２４．２ｍｍｏｌ、当量：１．２）の溶液を－５０℃未満で滴下して加えた。反応混合物を－５０℃で１５分間撹拌し、次いで、－３０℃まで加温した。１０％クエン酸水溶液（６０ｍＬ）を－２０℃未満で添加し、混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で３０℃で濃縮して、表題化合物を黄色の非晶質半固体として得た（１２．９ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、純度８８％、収率１００％）。ｍ／ｚ　５６２．１，５６３．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００９２】

工程５：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート

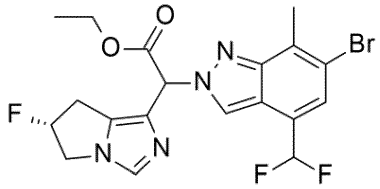


エタノール（２４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－３－エトキシ－３－オキソ－プロパノイル］－４－フルオロ－ピロリジン－１－カルボキシレート（実施

例１、工程４）（１２．９ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、当量：１．０）の溶液に、ＨＣｌ（エタノール中１．２５Ｍ、８０．６ｍＬ、１０１ｍｍｏｌ、当量：５．０）を添加した。反応混合物を５５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、水（６ｍＬ）およびチオシアン酸カリウム（２．５５ｇ、２６．２ｍｍｏｌ、当量：１．３）を加えた。反応混合物を、室温で３０分間撹拌した。エタノールを３０℃で真空中で除去し、ピリジン（２３．９ｇ、２４．５ｍＬ、３０２ｍｍｏｌ、当量：１５）を添加した。反応混合物を室温で７５分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、２ＮのＨＣｌ水溶液（水性相がｐＨ１になるまで）、水、およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色半固体として得た（９．６５ｇ、純度６０％、収率５７％）。ｍ／ｚ　５０２．９，５０５．９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ，Ｂｒ同位体．

【００９３】

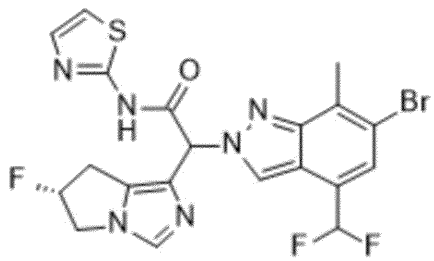
工程６：エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート



アセトニトリル（７０ｍＬ）中のｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１０．９ｇ、５７．５ｍｍｏｌ、当量：５．０）の懸濁液に、過酸化水素（３５％水溶液、８．３８ｇ、７．４２ｍＬ、８６．３ｍｍｏｌ、当量：７．５）を０～３℃で滴下して加え、無色の溶液を得た。１０分後、２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－３－チオキソ－２，５，６，７－テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート（実施例１、工程５）（９．６５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、当量：１．０）のアセトニトリル（２８ｍＬ）溶液を８℃未満で滴下して加えた。反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、Na_2CO_3溶液およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、１２０ｇ、ヘプタン中０％～６０％（ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ／水溶液NH_3　７５：２５：２））によって精製すると、表題化合物が黄色泡状物（３．９６ｇ、収率７３％）として得られた。ｍ／ｚ　４６９．１，４７１．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$，ＥＳＩ　ｐｏｓ．

【００９４】

工程７：２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド

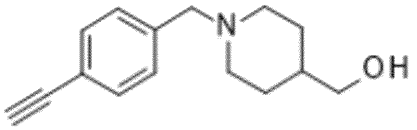


エチル２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］アセテート（実施例１、工程６）（２００ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）を２ｍｌのメタノールおよび２ｍｌのＴＨＦに溶解した。ＬｉＯＨ（水中１Ｍ）

（０．４ｍｌ、０．４２４ｍｍｏｌ、当量：１．０）を室温で添加した。混合物を２時間室温で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮乾固し、残留物を２ｍｌのＤＭＦ中に溶解した。チアゾール－２－アミン（４２ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ、当量：１．０）、ヒューニッヒ塩基（０．３７ｍｌ、２．１２ｍｍｏｌ、当量：５．０）およびＨＡＴＵ（１９４ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ、当量：１．２）を室温で添加した。混合物を室温で９０分間撹拌した。反応混合物を水で抽出し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物を、ジクロロメタン：メタノール１００：０～９０：１０の勾配で溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィにより精製して、所望の生成物（１１５ｍｇ、収率４９％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝５２７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【００９５】

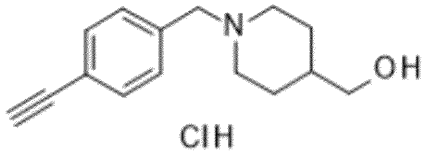
工程８：［１－［（４－エチニルフェニル）メチル］－４－ピペリジル］メタノール



４－エチニルベンズアルデヒド（２０．５ｇ、１５７．５ｍｍｏｌ）を５２５ｍｌのジクロロメタンに溶解した。ピペリジン－４－イルメタノール（２０ｇ、１７３．２ｍｍｏｌ、当量：１．１）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５３．４ｇ、２５２．０ｍｍｏｌ、当量：１．６）を室温で添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で抽出し、ジクロロメタンで２回水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固して、所望の生成物（３４．８ｇ、９１％収率）を淡黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝５２７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【００９６】

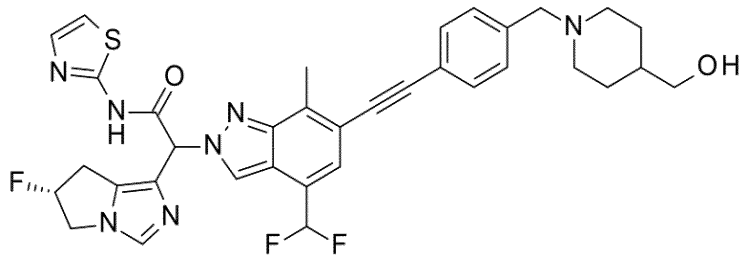
工程９：［１－［（４－エチニルフェニル）メチル］－４－ピペリジル］メタノール塩酸塩



［１－［（４－エチニルフェニル）メチル］－４－ピペリジル］メタノール（実施例１、工程８）（３４．８ｇ）を２００ｍｌのテトラヒドロフランに溶解した。１，４－ジオキサン中の４Ｍ塩化水素溶液（３９．４ｍｌ、１５８ｍｍｏｌ、当量：１．０）を１０～２０℃で滴下して加えた。白色沈殿が形成され、２時間撹拌した。沈殿物を濾過して集め、５０ｍｌのテトラヒドロフランで３回洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物（３８．６ｇ、９２％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝５２７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【００９７】

工程１０：２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾール－２－イル－アセトアミド



２－［６－ブロモ－４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド（実施例１、工程７）（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および［１－［（４－エチニルフェニル）メチル］－４－ピペリジル］メタノール塩酸塩（実施例１、工程９）（７６ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、当量：１．５）を５ｍｌのＤＭＦに溶解した。トリエチルアミン（０．１ｍｌ、０．７６ｍｍｏｌ、当量：４．０）、ビス－（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、当量：０．０５）、トリフェニルホスフィン（５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、当量：０．１）およびヨウ化銅（Ｉ）（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、当量：０．０５）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水で抽出し、ジクロロメタンで３回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物を、ジクロロメタン：メタノール１００：０～７５：２５の勾配で溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィにより精製して、所望の生成物（７ｍｇ、収率５％）を淡黄色油状物として得た。ＭＳ：ｍ／ｅ＝６７４．５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【００９８】

実施例８－インビトロ特性評価

細胞株

ＥＧＦＲ変異体Ｌ８５８Ｒ（＃２０３９）、Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ（＃Ｃ２０５２）およびＬ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ（＃２０５６）を安定に発現するＢａ／Ｆ３細胞株を、ＣｒｏｗｎＢｉｏから購入した。ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞（＃ＣＲＬ－５９０８）、ＮＣＩ－Ｈ２０７３細胞（＃ＣＲＬ－５９１８）およびＡ４３１細胞（＃ＣＲＬ－１５５５）をＡＴＣＣから購入した。ＮＣＩ－Ｈ３２５５細胞をＮＣＩ（＃ＣＶＣＬ＿６８３１）から得た。細胞を３７℃および５％CO_2の加湿インキュベータ内で維持した。Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ－ＬＲ細胞、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ－ＬＲＴＭ細胞、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ－ＬＲＣＳ細胞およびＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ－ＬＲＴＭＣＳ細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ；ＶＷＲ＃０７０６８－０８５）を補充したＲＰＭＩ　１６４０　ＧｌｕｔａＭＡＸ培地（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＃６１８７００１０）中で増殖させた。ＮＣＩ－Ｈ１９７５細胞、ＮＣＩ－Ｈ３２５５細胞、ＮＣＩ－Ｈ２０７３細胞、Ａ４３１細胞およびＰＣ－９細胞を、１０％ＦＢＳを補充したＡＴＣＣ改変（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＃Ａ１０４９１）を伴うＲＰＭＩ　１６４０培地で培養した。他の細胞株による細胞株の同一性および交差汚染の非存在の検証を、ショートタンデムリピートＰＣＲ分析（ヒト細胞株のみ）およびＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ分析によって行った。マイコプラズマ汚染の欠如は、キットＭｙｃｏＡｌｅｒｔ（商標）Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｌｏｎｚａ＃ＬＴ０７－３１８）による１０～１４日間の抗生物質非含有培養細胞の検査によって検証した。全ての細胞株を、記載された全ての実験について解凍後、２０回以下の継代に使用した。

【００９９】

ホモジニアス時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）細胞アッセイ

ホモジニアス時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイのために、細胞を、１０％ＦＢＳを含有するＲＰＭＩ　１６４０フェノールレッド不含培地（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ＃１１８３５０６３）に移し、３８４ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ＃７８１０８０）に、１５’０００細胞／ウェル（Ｂａ／Ｆ３）、１６’０００細胞／ウ

ェル（Ｈ１９７５）および１０’０００細胞／ウェル（Ｈ３２５５）の密度で１２μｌ／ウェルの体積で播種した。５’０００細胞／ウェル（Ｈ２０７３）および１０’０００細胞／ウェル（Ａ－４３１）を１１μｌ／ウェルの体積で播種した。培地のみを含む対照ウェルも調製した。プレートを３００ｇで３０秒間遠心分離し、３７℃で一晩インキュベートした。翌日、化合物を１／４ｌｏｇ希釈で０．３１６ｎＭ～１０ｍＭの範囲の濃度に添加し、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ＃Ｄ２６５０）を最終含量０．１％に応じて補償した。プレートを３７℃で４時間インキュベートした。特にＨ２０７３細胞およびＡ－４３１細胞については、３００ｎｇ／ｍｌのＥＧＦ（最終濃度２５ｎｇ／ｍｌ）１μｌを４時間のインキュベーション後に各ウェルに添加し、細胞を３７℃で更に５分間インキュベートした。最終的に、細胞をキットによって提供されるＨＴＲＦ溶解緩衝液（下記参照）中で溶解し、更なる使用まで－８０℃で保存した。次いで、ｐＥＧＦＲ（ＣｉｓＢｉｏ＃６４ＥＧ１ＰＥＨ）またはｐＥＲＫ（ＣｉｓＢｉｏ＃６４ＡＥＲＰＥＨ）についてのＨＴＲＦアッセイを製造者の説明書に従って実施した。

【０１００】

細胞生存率アッセイ

細胞生存率アッセイのために、１０％ＦＢＳを含有する増殖培地中のＢａ／Ｆ３細胞を３８４ウェル黒色透明底プレート（Ｆａｌｃｏｎ＃３５３９６２）に２’０００細胞／ウェルで５０μｌで播種し、化合物を１／４ｌｏｇ希釈で０．３１６ｎＭ～１０ｍＭの範囲の濃度に添加し、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ＃Ｄ２６５０）を最終含有量０．１％に応じて補償した。プレートを３７℃で７２時間インキュベートした。化合物で処置した後、２５μｌ／ウェルのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ＃Ｇ９２４３）を添加し、プレートを室温で１０分間インキュベートし、製造業者のプロトコルに従って発光を定量した。

【０１０１】

インビトロ代謝安定性

ヒトおよびラットの短期肝細胞懸濁液において、インビトロ代謝安定性を評価した。ＢｉｏＩＶＴ（米国ニューヨーク州ウエストベリー）から得られた一次プール凍結保存肝細胞を解凍し、１０％ウシ胎児血清を添加したＷｉｌｌｉａｍのＥ培地に懸濁した。懸濁した肝細胞を３７℃（５％ＣＯ２）でプレインキュベートし、化合物を添加することによって反応を開始した。最終アッセイ条件は、１μＭ化合物（最終アッセイ溶媒濃度０．０１％ＤＭＳＯ）、１×１０６肝細胞／ｍＬインキュベートであった。次いで、混合物を３７℃（５％ＣＯ２）で最大２時間インキュベートした。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる分析まで－８０℃で保存する前に、試料をドライアイス上に置いて反応を停止させた。インキュベーション試料中のパーセンテージ初期薬物濃度の自然対数を時間に対してプロットし、線形回帰分析を、Ｗｉｎｄｏｗｓ用ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍバージョン７．０４（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、カリフォルニア州ラホーヤ）を使用して適用して傾きを定義した。インビトロ肝細胞固有肝細胞クリアランス速度（ＣＬｉｎｔ）を、線形回帰の傾き－傾きから計算し、Ｖはμｌ単位のインキュベーションの体積を表し、Ｎは式Ｘに詳述されているように１回のインキュベーション当たりの肝細胞の数である：

$$\text{インビトロCLint}\left(\frac{\frac{\text{uL}}{\text{分}}}{\text{100万 肝細胞}}\right)=\frac{-\text{傾き}\times V\times 100\text{万個の肝細胞}}{N}$$

【０１０２】

様々なインビトロアッセイの結果を表１および表２に示す。

【表１】

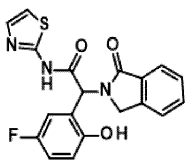
表１．実施例１～６および参照化合物ＪＢＪ－０４－１２５－０２およびＥＡＩ０４５のインビトロデータ

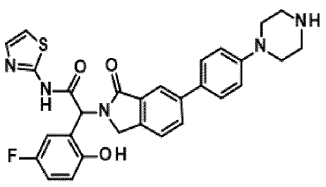
化合物	ｐＥＧＦＲ IC_{50}（ｎＭ）		生存率 IC_{50}／IC_{90}（ｎＭ）		CL_{int}（μＬ／分／10^6細胞）[c]	
	Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ	Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ	Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ	Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ	マウス	ヒト
実施例１	６	１７	１３／３３	１２／３２	１６	３．５
実施例２	７	８	８／１９	４／１０	２１	６．１
実施例３	１０	２０	１６／３８	３／８	２５	５．９
実施例４	６	１０６	９／２２	８００／２’８００	該当なし	該当なし
実施例５	３	２３	１／３	２／５	３６	２．４
実施例６	２	２０	１／２	２／２	２５	１
ＪＢＪ－０４－１２５－０２	１０	１００	３０／４０	１’５５０／７’２８０	該当なし	該当なし
ＥＡＩ０４５	６	４６０	４２４／２２５１	＞３’３００／＞３’３００	該当なし	該当なし

[a]ＨＴＲＦアッセイを用いて、$EGFR^{L858R/C797S}$および$EGFR^{L858R/T790M/C797S}$をそれぞれ安定に発現するＢａ／Ｆ３細胞株において決定されたｐＥＧＦＲ阻害についてのIC_{50}。[b]細胞力価のｇｌｏアッセイによって、$EGFR^{L858R/C797S}$および$EGFR^{L858R/T790M/C797S}$をそれぞれ安定に発現するＢａ／Ｆ３細胞株において決定されたIC_{90}およびIC_{50}。[c]肝臓の肝細胞における固有クリアランス。

【０１０３】

参照化合物ＥＡＩ０４５（左）およびＪＢＪ－０４－１２５－０２（右）：





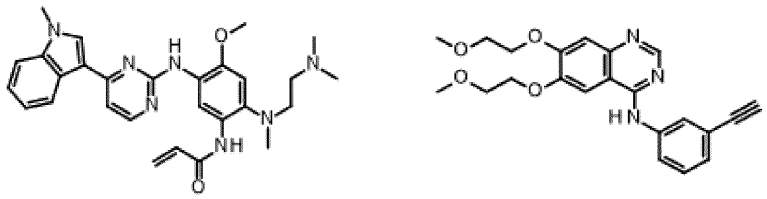
【表２】

表２．ＷＴ　ＥＧＦＲ、ＥＧＦＲ^{Ｌ８５８Ｒ}またはＥＧＦＲ$^{Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ}$を発現するヒトがん細胞におけるＥＧＦＲ阻害剤のＩＣ$_{５０}$（ｎＭ）値。

化合物	Ｈ２０７３ ＥＧＦＲ　ＷＴ	Ａ４３１ ＥＧＦＲ　ＷＴ	Ｈ３２５５ ＥＧＦＲ　ＬＲ	Ｈ１９７５ ＥＧＦＲ　ＬＲＴＭ
実施例１	～２’０００	～２．５００	１６	７
実施例６	５４５	５７７	１６	８
ＪＢＪ－０４－１２５－０２	３’９１０	４’２１３	４２８	１１
オシメルチニブ	２４０	３２２	４０	３０
エルロチニブ	１７＊	９２＊	４０	＞５’０００

【０１０４】

オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤オシメルチニブ（左）およびエルロチニブ（右）：



【０１０５】

実施例９－インビボ有効性研究

研究を、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ　ＧｍｂＨ（ドイツ）で行った。

【０１０６】

マウスを、１２時間明／１２時間暗の毎日のサイクルで病原体のない条件下で維持した。実験を動物福祉ガイドライン（Ｆｅｄｅｒａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ）に従って行い、試験プロトコルは自治体によって検討および承認された。

【０１０７】

Ｂａ／Ｆ３細胞クローンを有する皮下細胞株由来モデルを、雌Ｂａｌｂ／ｃヌードマウスの右側腹部への細胞注入（１×１０^{7}）によって確立した。無作為化後、腫瘍のサイズが１００～２００ｍｍ^{3}に達したときに化合物処置を開始した。ヒトＮＳＣＬＣ　ＮＣＩ－Ｈ１９７５の皮下細胞株由来異種移植片モデルについて、５×１０^{6}個の細胞を雌Ｂａｌｂ／ｃマウスの右側腹部に注入し、このマウスを無作為化し、腫瘍が約１５０ｍｍ^{3}に達した後に処置群に割り当てた。接種手順を、定位装置の支持、および吸入マスクを使用してイソフルラン／Ｏ$_{2}$を用いて行った手術用麻酔で実施した。

【０１０８】

アロステリックＥＧＦＲ阻害剤の実施例６を、水中１０％ＰＥＧ４００および５％ソルトールならびに水中１％ＤＭＳＯおよび３０％ＰＥＧ３００を含むオシメルチニブと共に製剤化した。毎日の経口処置を、マウスの無作為化後に開始した。個々の腫瘍体積を定期的なノギス測定によって監視し、式（ＴＶ＝（長さ×幅２）に従って計算した。それぞれの試験群の腫瘍体積は、試験観察期間中のＳＥＭの平均（ｍｍ^{3}）として示されている。全ての生データをローカルデータベースからタブ限定ｃｓｖファイルにエクスポートし、統計ソフトウェアＲを使用して処理し、Ｓｈｉｎｙ（Ｄｒ．Ｓ．Ｗｉｌｓｏｎによって書

かれたスクリプト、ＰＳ　ＢＩＯＭＩＣＳ、ＲＩＣＢ）で視覚化した。

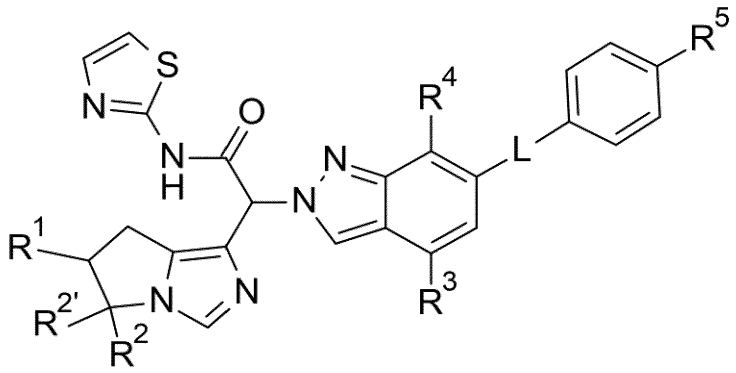
【０１０９】

データが非対称的な挙動を示したため、原発腫瘍成長に関するデータを、ノンパラメトリック法を使用して試験Ｄ３８（対照の最終日）で統計学的に分析した。簡潔には、無作為化２試料設計において、処置対対照比（ＴＣＲ）およびその両側パラメトリック（Ｆｉｅｌｌｅｒ、１９５４）またはノンパラメトリック（Ｈｏｔｈｏｒｎ　ａｎｄ　Ｍｕｎｚｅｌ，２０００）信頼区間（ＣＩ）（１－ａ）を計算した。１．０未満のＴＣＲは腫瘍増殖阻害を示し、ＣＩはデータ分布を反映していた。１．０未満のより高いＣＩは、統計学的有意性を裏付けている。腫瘍増殖阻害を以下の式に従って計算した：中央値に基づいて、１００－［平均（$TV_{処置}$－$TV_{ベースライン}$）／平均（$TV_{ビヒクル}$－$TV_{ベースライン}$）］腫瘍退縮を、式：平均［（$TV_{ベースライン}$－$TV_{処置}$）／$TV_{ベースライン}$）×１００（中央値に基づく）に従って計算した。正の値は、腫瘍退縮を示す。

【０１１０】

特定の番号が付与された実施形態

１．アロステリックＥＧＦＲ阻害剤とオルソステリックＥＧＦＲ阻害剤との組み合わせであって、前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、式（Ｉ）



（Ｉ）

（式中、

Ｌは、結合またはアルキニレンであり、

R^1は、水素またはハロゲンであり、

R^2および$R^{2'}$は、水素およびアルキルから独立して選択されるか、

またはR^2および$R^{2'}$は、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルキルを形成し、

R^3は、水素、ハロゲンまたはハロアルキルであり、

R^4は、アルキルまたはハロゲンであり、

R^5は、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンまたはヘテロシクロアルキルであり、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンは、Ｒ６から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキルは、Ｒ７から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、

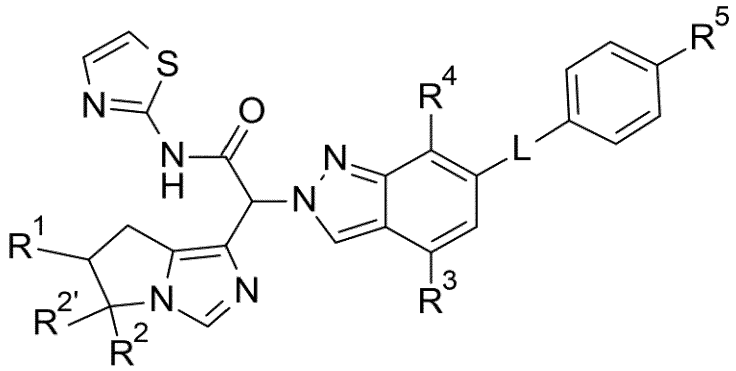
R^6は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択され、

R^7は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択される）

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、組み合わせ。

【０１１１】

２．前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、式（Ｉ）



（Ｉ）

（式中、
Ｌは、結合またはアルキニレンであり、
Ｒ^{1}は、水素またはハロゲンであり、
Ｒ^{2}およびＲ$^{2'}$は、水素およびアルキルから独立して選択されるか、
またはＲ^{2}およびＲ$^{2'}$は、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルキルを形成し、
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲンまたはハロアルキルであり、
Ｒ^{4}は、アルキルまたはハロゲンであり、
Ｒ^{5}は、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンまたはヘテロシクロアルキルであり、（ヘテロシクロアルキル）アルキレンは、Ｒ^{6}から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキルは、Ｒ^{7}から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されていてもよく、
Ｒ^{6}は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択され、
Ｒ^{7}は、各例において、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択される）
の化合物である、実施形態１に記載の組み合わせ。

【０１１２】

３．Ｌが、結合またはエチニレンである、実施形態１または２に記載の組み合わせ。

【０１１３】

４．Ｒ^{1}が、水素またはフルオロである、実施形態１～３のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１１４】

５．Ｒ^{2}およびＲ$^{2'}$が、水素であるか、またはそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピルを形成する、実施形態１～４のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１１５】

６．Ｒ^{3}が、ハロゲンまたはハロアルキルである、実施形態１～５のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１１６】

７．Ｒ^{3}が、クロロまたはジフルオロメチルである、実施形態１～６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１１７】

８．Ｒ^{4}が、メチルまたはクロロである、実施形態１～７のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１１８】

９．Ｒ^{5}が、ヒドロキシメチルで置換されていてもよいモルホリニルまたはピペリジニルメチレンである、実施形態１～８のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１１９】

１０．式（Ｉ）の化合物が、
２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；
２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；
２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；
２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド；および
２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（５－エチル－５－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミド
から選択される、実施形態１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【０１２０】
１１．式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４，７－ジクロロ－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、実施形態１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【０１２１】
１２．式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－［（６Ｒ）－６－フルオロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル］－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、実施形態１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【０１２２】
１３．式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４－（ジフルオロメチル）－７－メチル－６－（４－モルホリノフェニル）インダゾル－２－イル］－２－スピロ［６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール－５，１’－シクロプロパン］－１－イル－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、実施形態１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【０１２３】
１４．式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、実施形態１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【０１２４】
１５．式（Ｉ）の前記化合物が、２－［４－（ジフルオロメチル）－６－［２－［４－［［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］メチル］フェニル］エチニル］－７－メチル－インダゾル－２－イル］－２－（５－エチル－５－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾル－１－イル）－Ｎ－チアゾル－２－イル－アセトアミドである、実施形態１～９のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【０１２５】
１６．前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バン

デタニブ、ブリガチニブ、アルモネルチニブ、ラゼルチニブおよびフルモネルチニブから選択されるか、またはその薬学的に許容され得る塩、特に、オシメルチニブ、アルモネルチニブ、ラゼルチニブおよびフルモネルチニブから選択されるか、またはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態１～１５のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１２６】

１７．前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、オシメルチニブまたはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１２７】

１８．前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、アルモネルチニブまたはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１２８】

１９．前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、ラゼルチニブまたはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１２９】

２０．前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、フルモネルチニブまたはその薬学的に許容され得る塩である、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１３０】

２１．治療活性物質として使用するための、実施形態１～１６のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１３１】

２２．実施形態１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせと、治療不活性担体とを含む、医薬組成物。

【０１３２】

２３．がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防に使用するための、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【０１３３】

２４．がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防のための、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせの使用。

【０１３４】

２５．がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防のための医薬品を調製するための、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせの使用。

【０１３５】

２６．非小細胞肺がんの治療または予防のための医薬品を調製するための、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせの使用。

【０１３６】

２７．がん、特に非小細胞肺がんの治療または予防のための方法であって、有効量の実施形態１～２０のいずれか一項に記載の組み合わせを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

【０１３７】

２８．前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤および前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が両方とも経口投与される、実施形態２１～２７のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。

【０１３８】

２９．前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤が、前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤と同時に投与される、実施形態２１～２８のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。

【０１３９】

３０．前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤および前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が、共製剤化されている、実施形態２１～２９のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。

【０１４０】

３１．前記アロステリックＥＧＦＲ阻害剤および前記オルソステリックＥＧＦＲ阻害剤が連続して投与される、実施形態２１～２８のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。

【０１４１】

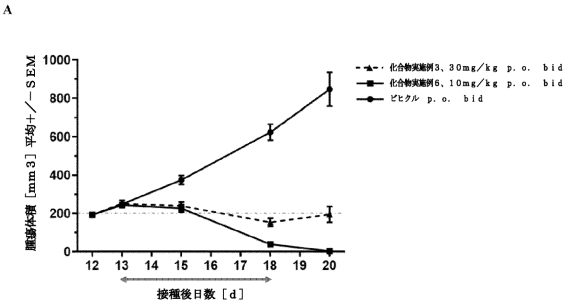
３２．前記がんが、ｄｅｌ１９、Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０ＭおよびＣ７９７Ｓから選択される少なくとも１つのＥＧＦＲ変異に関連する、実施形態２３～２７のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。

【０１４２】

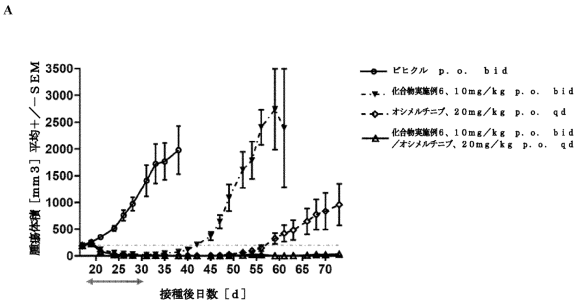
３３．前記がんが、ｄｅｌ１９、Ｌ８５８Ｒ、Ｔ７９０ＭおよびＣ７９７Ｓから選択される少なくとも２つのＥＧＦＲ変異に関連する、実施形態２３～２７のいずれか一項に記載の組み合わせ、使用、方法または医薬組成物。

【図面】

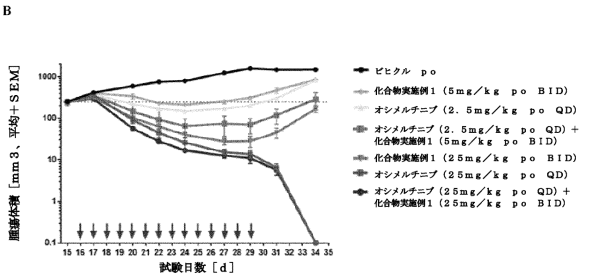
【図１】



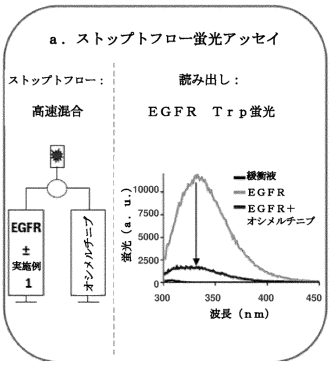
【図２Ａ】

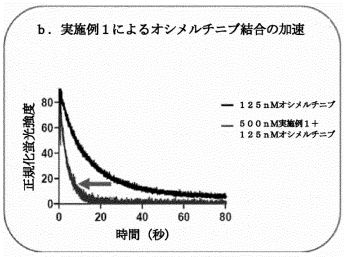


【図２Ｂ】



【図３】





c.

実施例１結合？	$t_{滞留}$（秒）
なし	0.15
あり	17.5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062530

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K31/454 A61K31/506 A61K31/5377 A61K45/06
A61P35/00 C07D487/04
ADD.
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)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/254562 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 24 December 2020 (2020-12-24)	28
Y	page 1; claims	1-11, 13-28
Y	WO 2020/254565 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 24 December 2020 (2020-12-24) pages 1-4; example 9	1-11, 13-28
Y	WO 2020/254568 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 24 December 2020 (2020-12-24) page 1, lines 1-4; examples 10,14	1-11, 13-28

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
16 August 2023	23/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gradassi, Giulia

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062530

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/254572 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 24 December 2020 (2020-12-24) page 1, lines 1-4; examples 25-28,30,31,39,61,67,72	1-11, 13-28
Y	TRIPATHI SURYA KANT ET AL: "Allosteric mutant-selective fourth-generation EGFR inhibitors as an efficient combination therapeutic in the treatment of non-small cell lung carcinoma", DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 6, 10 February 2021 (2021-02-10), pages 1466-1472, XP086637131, ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/J.DRUDIS.2021.02.005 [retrieved on 2021-02-10] page 1471, left-hand column, last paragraph	1-11, 13-28
Y,P	WO 2022/117475 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 9 June 2022 (2022-06-09) page 1; example 1	1-11, 13-28
X,P	WO 2022/117477 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 9 June 2022 (2022-06-09)	28
Y,P	page 1; claims; examples 1-8	1-11, 13-28
X,P	WO 2022/117487 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 9 June 2022 (2022-06-09)	28
Y,P	page 1, lines 1-16; examples 1,8	1-11, 13-28

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/062530

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 12(completely); 10(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/EP2023/062530

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 12(completely); 10(partially)

The subject-matter of claim 12 (completely) and 10 (partially) were not searched, since it is not clear which compound is intended with 2-[4-(difluoromethyl)-6-[2-[4-[[4-(hydroxymethyl)-1-piperidyl]methyl]phenyl]ethynyl]-7-methyl-indazol-2-yl]-2-(5-ethyl-5-methyl-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol-1-yl)-N-thiazol-2-yl-acetamide in said claims (Article 6 PCT). Said compound corresponds to the compound mentioned in example 6. However, the structure of the compound on the top of page 30 and in the schema of the synthesis below, refers to another compound, i.e. a compound wherein the 6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol-1-yl) ring is spirocondensed in 5 with a cyclopropyl. The lack of consistency between the claims and the description does not allow to carry out a meaningful search for the subject-matter of claim 10 (partially) and 12 (completely).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/062530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020254562 A1	24-12-2020	AR 119206 A1	01-12-2021
		AR 119208 A1	01-12-2021
		AR 119209 A1	01-12-2021
		AR 119210 A1	01-12-2021
		AU 2020295703 A1	06-01-2022
		BR 112021025445 A2	01-02-2022
		CA 3140485 A1	24-12-2020
		CL 2021003408 A1	14-10-2022
		CN 113966335 A	21-01-2022
		CN 113993872 A	28-01-2022
		CN 113993873 A	28-01-2022
		CN 114008049 A	01-02-2022
		CO 2021017173 A2	17-01-2022
		CR 20210624 A	14-02-2022
		EP 3986895 A1	27-04-2022
		EP 3986896 A1	27-04-2022
		EP 3986897 A1	27-04-2022
		EP 3986898 A1	27-04-2022
		IL 288522 A	01-01-2022
		JP 2022537191 A	24-08-2022
		JP 2022537769 A	29-08-2022
		JP 2022538055 A	31-08-2022
		JP 2022538403 A	02-09-2022
		KR 20220024105 A	03-03-2022
		MA 56508 A	27-04-2022
		PE 20220576 A1	20-04-2022
		TW 202115053 A	16-04-2021
		TW 202115071 A	16-04-2021
		TW 202115072 A	16-04-2021
		TW 202115074 A	16-04-2021
		US 2022135571 A1	05-05-2022
		US 2022315592 A1	06-10-2022
		US 2022315593 A1	06-10-2022
		US 2023054473 A1	23-02-2023
		WO 2020254562 A1	24-12-2020
		WO 2020254565 A1	24-12-2020
		WO 2020254568 A1	24-12-2020
		WO 2020254572 A1	24-12-2020
WO 2020254565 A1	24-12-2020	AR 119206 A1	01-12-2021
		AR 119208 A1	01-12-2021
		AR 119209 A1	01-12-2021
		AR 119210 A1	01-12-2021
		AU 2020295703 A1	06-01-2022
		BR 112021025445 A2	01-02-2022
		CA 3140485 A1	24-12-2020
		CL 2021003408 A1	14-10-2022
		CN 113966335 A	21-01-2022
		CN 113993872 A	28-01-2022
		CN 113993873 A	28-01-2022
		CN 114008049 A	01-02-2022
		CO 2021017173 A2	17-01-2022
		CR 20210624 A	14-02-2022
		EP 3986895 A1	27-04-2022
		EP 3986896 A1	27-04-2022
		EP 3986897 A1	27-04-2022
		EP 3986898 A1	27-04-2022
		IL 288522 A	01-01-2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/062530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2022537191 A	24-08-2022
		JP 2022537769 A	29-08-2022
		JP 2022538055 A	31-08-2022
		JP 2022538403 A	02-09-2022
		KR 20220024105 A	03-03-2022
		MA 56508 A	27-04-2022
		PE 20220576 A1	20-04-2022
		TW 202115053 A	16-04-2021
		TW 202115071 A	16-04-2021
		TW 202115072 A	16-04-2021
		TW 202115074 A	16-04-2021
		US 2022135571 A1	05-05-2022
		US 2022315592 A1	06-10-2022
		US 2022315593 A1	06-10-2022
		US 2023054473 A1	23-02-2023
		WO 2020254562 A1	24-12-2020
		WO 2020254565 A1	24-12-2020
		WO 2020254568 A1	24-12-2020
		WO 2020254572 A1	24-12-2020
WO 2020254568 A1	24-12-2020	AR 119206 A1	01-12-2021
		AR 119208 A1	01-12-2021
		AR 119209 A1	01-12-2021
		AR 119210 A1	01-12-2021
		AU 2020295703 A1	06-01-2022
		BR 112021025445 A2	01-02-2022
		CA 3140485 A1	24-12-2020
		CL 2021003408 A1	14-10-2022
		CN 113966335 A	21-01-2022
		CN 113993872 A	28-01-2022
		CN 113993873 A	28-01-2022
		CN 114008049 A	01-02-2022
		CO 2021017173 A2	17-01-2022
		CR 20210624 A	14-02-2022
		EP 3986895 A1	27-04-2022
		EP 3986896 A1	27-04-2022
		EP 3986897 A1	27-04-2022
		EP 3986898 A1	27-04-2022
		IL 288522 A	01-01-2022
		JP 2022537191 A	24-08-2022
		JP 2022537769 A	29-08-2022
		JP 2022538055 A	31-08-2022
		JP 2022538403 A	02-09-2022
		KR 20220024105 A	03-03-2022
		MA 56508 A	27-04-2022
		PE 20220576 A1	20-04-2022
		TW 202115053 A	16-04-2021
		TW 202115071 A	16-04-2021
		TW 202115072 A	16-04-2021
		TW 202115074 A	16-04-2021
		US 2022135571 A1	05-05-2022
		US 2022315592 A1	06-10-2022
		US 2022315593 A1	06-10-2022
		US 2023054473 A1	23-02-2023
		WO 2020254562 A1	24-12-2020
		WO 2020254565 A1	24-12-2020
		WO 2020254568 A1	24-12-2020
		WO 2020254572 A1	24-12-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/062530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020254572 A1	24-12-2020	AR 119206 A1	01-12-2021
		AR 119208 A1	01-12-2021
		AR 119209 A1	01-12-2021
		AR 119210 A1	01-12-2021
		AU 2020295703 A1	06-01-2022
		BR 112021025445 A2	01-02-2022
		CA 3140485 A1	24-12-2020
		CL 2021003408 A1	14-10-2022
		CN 113966335 A	21-01-2022
		CN 113993872 A	28-01-2022
		CN 113993873 A	28-01-2022
		CN 114008049 A	01-02-2022
		CO 2021017173 A2	17-01-2022
		CR 20210624 A	14-02-2022
		EP 3986895 A1	27-04-2022
		EP 3986896 A1	27-04-2022
		EP 3986897 A1	27-04-2022
		EP 3986898 A1	27-04-2022
		IL 288522 A	01-01-2022
		JP 2022537191 A	24-08-2022
		JP 2022537769 A	29-08-2022
		JP 2022538055 A	31-08-2022
		JP 2022538403 A	02-09-2022
		KR 20220024105 A	03-03-2022
		MA 56508 A	27-04-2022
		PE 20220576 A1	20-04-2022
		TW 202115053 A	16-04-2021
		TW 202115071 A	16-04-2021
		TW 202115072 A	16-04-2021
		TW 202115074 A	16-04-2021
		US 2022135571 A1	05-05-2022
		US 2022315592 A1	06-10-2022
		US 2022315593 A1	06-10-2022
		US 2023054473 A1	23-02-2023
		WO 2020254562 A1	24-12-2020
		WO 2020254565 A1	24-12-2020
		WO 2020254568 A1	24-12-2020
		WO 2020254572 A1	24-12-2020
WO 2022117475 A1	09-06-2022	CN 116507328 A	28-07-2023
		WO 2022117475 A1	09-06-2022
WO 2022117477 A1	09-06-2022	AR 124170 A1	22-02-2023
		AU 2021393722 A1	13-04-2023
		CA 3197659 A1	09-06-2022
		CN 116490182 A	25-07-2023
		CO 2023006912 A2	09-06-2023
		IL 303064 A	01-07-2023
		TW 202237611 A	01-10-2022
		WO 2022117477 A1	09-06-2022
WO 2022117487 A1	09-06-2022	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121	
		A61P	43/00	111	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

／オー エフ．ホフマン－ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 ナーゲル， イヴォン アリス
スイス国 ４０７０ バーゼル， グレンツァッハーシュトラーセ １２４， シー／オー エフ．ホフマン－ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 オブスト－サンダー， クリスタ ウルリケ
スイス国 ４０７０ バーゼル， グレンツァッハーシュトラーセ １２４， シー／オー エフ．ホフマン－ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 リッチ， アントニオ
スイス国 ４０７０ バーゼル， グレンツァッハーシュトラーセ １２４， シー／オー エフ．ホフマン－ラ ロシュ アクチェンゲゼルシャフト

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA591 ZA592 ZB261 ZB262 ZC412 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC42 CB03 GA07 GA16 MA02 MA04 NA05 NA14
ZA59 ZB26 ZC41 ZC75