

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年5月7日(2020.5.7)

【公表番号】特表2019-515903(P2019-515903A)

【公表日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2019-022

【出願番号】特願2018-554114(P2018-554114)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04	(2006.01)
C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
C 07 D 495/04	(2006.01)
C 07 D 519/00	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/4985	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04	1 0 6 H
C 07 D 487/04	1 4 3
C 07 D 487/04	C S P
A 61 P 35/00	
C 07 D 487/04	1 4 0
C 07 D 495/04	1 0 5 Z
C 07 D 487/04	1 4 4
C 07 D 519/00	3 1 1
A 61 K 31/519	
A 61 K 31/4985	
A 61 K 31/5377	
A 61 P 43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月27日(2020.3.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

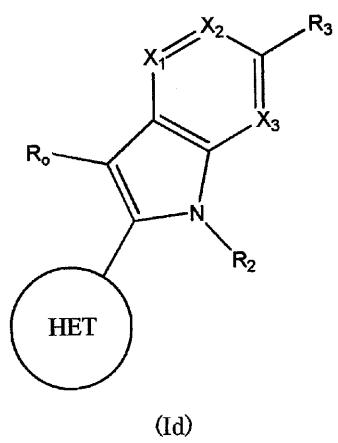
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下に示す構造式(I d)を有する化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物：

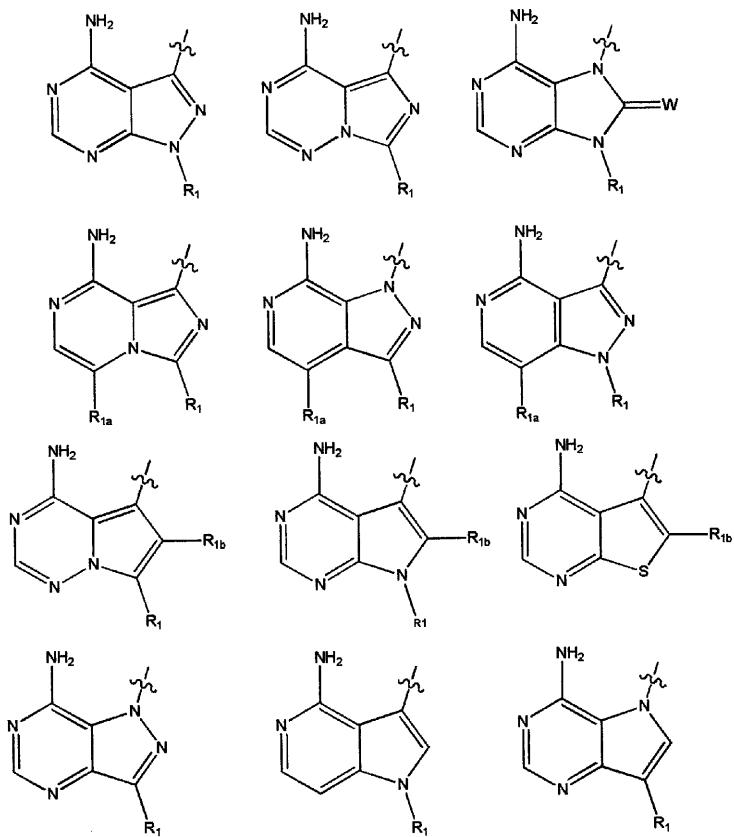
【化1】



(式中：

H E T は、以下の一つから選択され：

【化2】



式中、

【化3】



は結合点を示し；

R_1 は、水素、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシまたは下記式の基から選択され：

- L - Y - Q

式中：

Lは、不在であるか、または、(1～2C)アルキルもしくはオキソから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される(1～5C)アルキレンであり；

Yは、不在であるか、または、O、S、SO、SO₂、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、N(R_a)C(O)N(R_b)、N(R_a)C(O)O、OC(O)N(R_a)、S(O)₂N(R_a)もしくはN(R_a)SO₂であり、ここで、R_aおよびR_bは各々、水素または(1～4C)アルキルから独立して選択され；ならびに

Qは、水素、(1～6C)アルキル、(2～6C)アルケニル、(2～6C)アルキニル、アリール、(3～10C)シクロアルキル、(3～10C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Qは、(1～4C)アルキル、ハロ、(1～4C)ハロアルキル、(1～4C)ハロアルコキシ、アミノ、(1～4C)アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカブト、ウレイド、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_yR_c、ここで、yは、0、1または2であり、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(R_d)(R_c)R_eまたは(CH₂)_zNR_cR_d、ここで、zは、1、2または3である、から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；ここで、R_c、R_dおよびR_eは各々、水素、(1～6C)アルキルもしくは(3～6C)シクロアルキルから独立して選択され；または、R_cおよびR_dは、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、これらが、(1～4C)アルキル、ハロ、(1～4C)ハロアルキル、(1～4C)ハロアルコキシ、(1～4C)アルコキシ、(1～4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノまたはヒドロキシルから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される4～7員複素環を形成するよう結合してあり；または

Qは、下記式の基で任意選択により置換され：



式中：

L₁は、不在であるか、または、(1～2C)アルキルもしくはオキソから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される(1～3C)アルキレンであり；

L_{Q1}は、不在であるか、または、O、S、SO、SO₂、N(R_f)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)、N(R_g)C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)O、OC(O)N(R_f)、S(O)₂N(R_f)もしくはN(R_f)SO₂から選択されるかこれらであり、ここで、R_fおよびR_gは各々、水素または(1～2C)アルキルから独立して選択され；ならびに

Z₁は、水素、(1～6C)アルキル、アリール、アリール(1～2C)アルキル、(3～8C)シクロアルキル、(3～8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Z₁は、(1～4C)アルキル、ハロ、(1～4C)ハロアルキル、(1～4C)ハロアルコキシ、(1～4C)アルコキシ、(1～4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカブト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシシリル、(3～6C)シクロアルキル、NR_hR_i、OR_h、C(O)R_h、C(O)OR_h、OC(O)R_h、C(O)N(R_i)R_h、N(R_i)C(O)R_h、S(O)_y_aR_h、ここで、y^aは、0、1または2であり、SO₂N(R_i)R_h、N(R_i)SO₂R_hまたは(CH₂)_z_aNR_iR_h、ここで、z^aは、1、2または3である、から選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；ここで、R_hおよびR_iは各々、水素、(1～4C)アルキルまたは(3～6C)シクロアルキルから独立して選択され；

R_{1a}およびR_{1b}は各々、水素、(1～4C)アルキル、ハロ、(1～4C)ハロアルキル、(1～4C)ハロアルコキシ、(1～4C)アルコキシ、(1～4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルまたはメルカブトから選択され；

Wは、O、SまたはNR_jから選択され、ここで、R_jはHまたは(1～2C)アル

キルから選択され；

X_1 および X_2 は各々、N または CR_k から独立して選択され；

ここで、

R_k は、水素、ハロ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、アミノ、(1~4C)アルキルアミノ、(1~4C)ジアルキルアミノ、シアノ、(2C)アルキニル、 $C(O)R_{k1}$ 、 $C(O)OR_{k1}$ 、 $OC(O)R_{k1}$ 、 $C(O)N(R_{k2})R_c$ 、 $N(R_{k2})C(O)R_{k1}$ 、 $S(O)y_bR_{k1}$ 、ここで、 y^b は、0、1 または 2 であり、 $SO_2N(R_{k2})R_{k1}$ 、 $N(R_{k2})SO_2R_{k1}$ または $(CH_2)z_bNR_{k1}R_{k2}$ 、ここで、 z^b は、1、2 または 3 である、から選択され；ここで、前記(1~4C)アルキルは、アミノ、ヒドロキシ、(1~2C)アルコキシまたはハロから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；ならびに

R_{k1} および R_{k2} は各々、水素または(1~4C)アルキルから独立して選択され；

X_3 は N または CR_m から選択され；

ここで、

R_m は、水素、ハロ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、アミノ、(1~4C)アルキルアミノ、(1~4C)ジアルキルアミノ、シアノ、(2C)アルキニル、 $C(O)R_{m1}$ 、 $C(O)OR_{m1}$ 、 $OC(O)R_{m1}$ 、 $C(O)N(R_{m2})R_{m1}$ 、 $N(R_{m2})C(O)R_{m1}$ 、 $S(O)y_cR_{m1}$ 、ここで、 y^c は、0、1 または 2 である、 $SO_2N(R_{m2})R_{m1}$ 、 $N(R_{m2})SO_2R_{m1}$ または $(CH_2)z_cNR_{m1}R_{m2}$ 、ここで、 z^c は、1、2 または 3 である、から選択され；ここで、前記(1~4C)アルキルは、アミノ、ヒドロキシ、(1~2C)アルコキシまたはハロから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；ならびに

R_{m1} および R_{m2} は各々、水素または(1~4C)アルキルから独立して選択され；

R_o は、ハロ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、アミノ、(1~4C)アルキルアミノ、(1~4C)ジアルキルアミノ、シアノ、(2C)アルキニル、 $C(O)R_{o1}$ 、 $C(O)OR_{o1}$ 、 $OC(O)R_{o1}$ 、 $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$ 、 $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$ 、 $S(O)y_dR_{o1}$ 、ここで、 y^d は、0、1 または 2 であり、 $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$ 、 $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ または $(CH_2)z_dNR_{o1}R_{o2}$ 、ここで、 z^d は、1、2 または 3 である、から選択され；ここで、前記(1~4C)アルキルは、アミノ、ヒドロキシ、(1~2C)アルコキシまたはハロから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換され；ならびに

R_{o1} および R_{o2} は各々、水素または(1~4C)アルキルから独立して選択され；

R_2 は、水素、(1~4C)アルキルまたは下記式の基から選択され：

- L_2 - Y_2 - Q_2

式中：

L_2 は、不在であるか、または、(1~2C)アルキルもしくはオキソから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される(1~3C)アルキレンであり；

Y_2 は、不在であるか、または、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)N(R_p)$ であり、ここで、 R_p は水素または(1~4C)アルキルから選択され；ならびに

Q_2 は、水素、(1~6C)アルキル、アリール、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 Q_2 は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、 NR_qR_r 、 OR_q から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され、ここで、 R_q および R_r は各々、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択され；

R_3 は、下記式の基から選択され：

- Y₃ - Q₃

式中：

Y₃ は、 C(O)、 C(O)N(R_y)、 C(O)N(R_y)O、 N(R_y)(O)C、 C(O)O、 OC(O)、 N(R_y)C(O)N(R_y₁)、 SO₂N(R_y)、 N(R_y)SO₂、 オキサゾリル、 トリアゾリル、 オキサジアゾリル、 チアゾリル、 イミダゾリル、 チアジアゾリル、 ピリジニル、 ピラゾリル、 ピロリルまたはテトラゾリルであり、 ここで、 R_y および R_y₁ は、 水素または(1~2C)アルキルから独立して選択され； ならびに

Q₃ は、 水素、 (1~6C)アルキル、 アリール、 アリール(1~2C)アルキル、 (3~8C)シクロアルキル、 (3~8C)シクロアルケニル、 ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり； ここで、 Q₃ は、 (1~4C)アルキル、 ハロ、 (1~4C)ハロアルキル、 (1~4C)ハロアルコキシ、 アミノ、 シアノ、 ヒドロキシ、 カルボキシ、 カルバモイル、 スルファモイル、 NR_zR_a_a、 OR_z から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され、 ここで、 R_z および R_a_a は各々、 水素、 (1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択され； または、 Q₃ は、 下記式の基で任意選択により置換され：

- L₄ - L_{Q4} - Z₄

式中：

L₄ は、 不在であるか、 または、 (1~2C)アルキルもしくはオキソから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される(1~3C)アルキレンであり；

L_{Q4} は、 不在であるか、 または、 O、 S、 SO、 SO₂、 N(R_a_b)、 C(O)、 C(O)O、 OC(O)、 C(O)N(R_a_b)、 N(R_a_b)C(O)、 N(R_a_c)C(O)N(R_a_b)、 N(R_a_b)C(O)O、 OC(O)N(R_a_b)、 SO₂N(R_a_b) または N(R_a_b)SO₂ から選択されるかこれらであり、 ここで、 R_a_b および R_a_c は各々、 水素または(1~2C)アルキルから独立して選択され； ならびに

Z₄ は、 水素、 (1~6C)アルキル、 アリール、 アリール(1~2C)アルキル、 (3~8C)シクロアルキル、 (3~8C)シクロアルケニル、 ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり； ここで、 Z₄ は、 (1~4C)アルキル、 ハロ、 (1~4C)ハロアルキル、 (1~4C)ハロアルコキシ、 (1~4C)アルコキシ、 (1~4C)アルキルアミノ、 アミノ、 シアノ、 ヒドロキシ、 カルボキシ、 カルバモイル、 スルファモイル、 メルカプト、 ウレイド、 アリール、 ヘテロアリール、 ヘテロシシリル、 (3~6C)シクロアルキル、 NR_a_dR_a_e、 OR_a_d、 C(O)R_a_d、 C(O)OR_a_d、 OC(O)R_a_d、 C(O)N(R_a_e)R_a_d、 N(R_a_e)C(O)R_a_d、 S(O)^y R_a_d、 ここで、 y^e は0、 1 または2 であり、 SO₂N(R_a_e)R_a_d、 N(R_a_e)SO₂R_a_d または(CH₂)_zNR_a_dR_a_e、 ここで、 z^e は、 1、 2 または3 である、 から選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され； ここで、 R_a_d および R_a_e は各々、 水素、 (1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択され； または

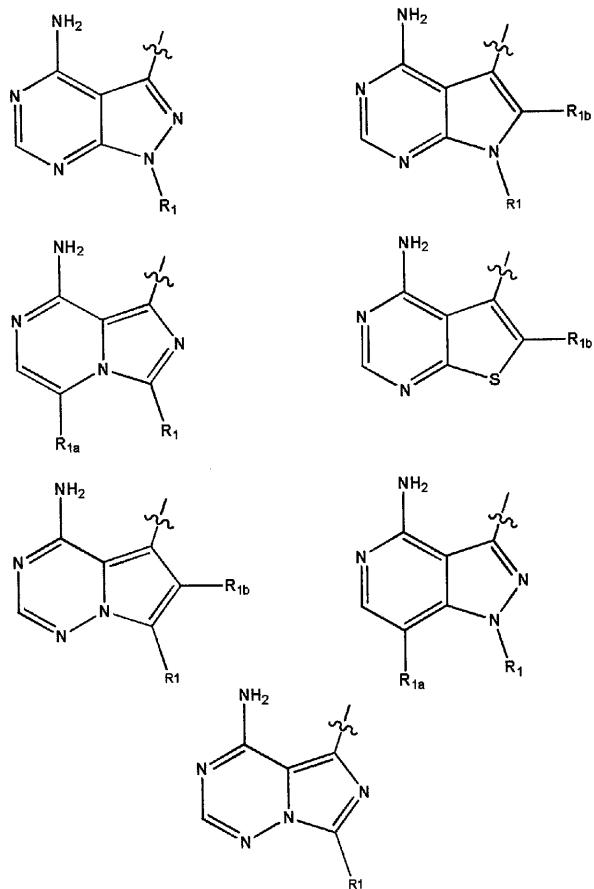
Q₃ および R_y は、 これらが結合している窒素原子と一緒にになって、 これらが、 (1~4C)アルキル、 ハロ、 (1~4C)ハロアルキル、 (1~4C)ハロアルコキシ、 (1~4C)アルコキシ、 (1~4C)アルキルアミノ、 アミノ、 シアノまたはヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される4~7員複素環を形成するよう結合されており；

ただし、 X₁、 X₂ または X₃ の1つまたは2つのみがNであることが可能である）。

【請求項2】

HETが、以下の一つから選択される、

【化4】

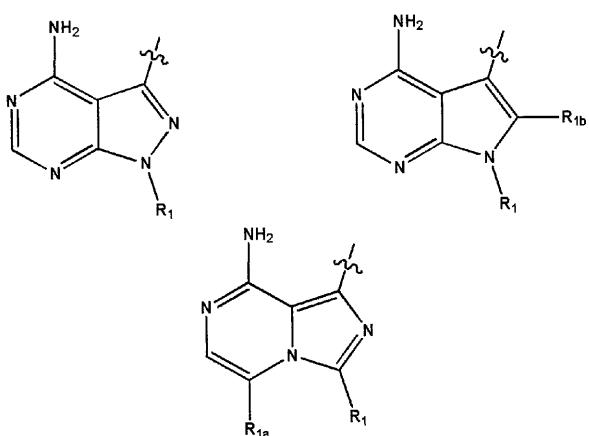


請求項1に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項3】

HETが、以下の一つから選択される、

【化5】

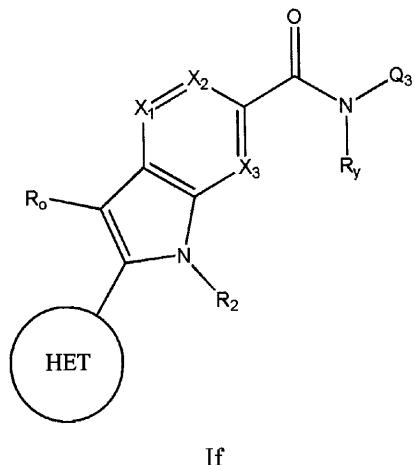


請求項1または2に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項4】

前記化合物が、以下に示す構造式I fを有する、

【化6】



請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

X_1 および X_2 が各々、N または CR_k から独立して選択され、ここで、R_k は、水素、ハロ、(1～4C)アルキルまたはアミノから選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

X_3 が N または CR_m から選択され、ここで、R_m は、水素、ハロ、(1～4C)アルキルまたはアミノから選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R_o が、ハロ、(1～4C)アルキル、(1～4C)アルコキシ、アミノ、(1～4C)アルキルアミノ、(1～4C)ジアルキルアミノ、シアノまたは(2C)アルキニルから選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R₃ が、下記式の基から選択され：

- Y₃ - Q₃

式中：

Y₃ は、C(O)、C(O)N(R_y)、C(O)N(R_y)O、N(R_y)(O)C、C(O)O、OC(O)であり、ここで、R_y は、水素または(1～2C)アルキルから選択され；および

Q₃ は、水素、(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、アリール、アリール(1～2C)アルキル、(3～8C)シクロアルキル、(3～8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Q₃ は、(1～4C)アルキル、ハロ、(1～4C)ハロアルキル、(1～4C)ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、NR_zR_aa、OR_z から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され、ここで、R_z および R_aa は各々、水素、(1～4C)アルキルまたは(3～6C)シクロアルキルから独立して選択され；または、Q₃ は、下記式の基で任意選択により置換され：

- L₄ - L_{Q4} - Z₄

式中：

L₄ は、不在であるか、または、(1～2C)アルキルもしくはオキソから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換される(1～3C)アルキレンであり；

L_{Q4} は、不在であるか、または、O、N(R_ab)、C(O)、C(O)O、O

$C(O)$ 、 $C(O)N(R_{a,b})$ 、 $N(R_{a,b})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{a,b})$ もしくは $N(R_{a,b})SO_2$ から選択されるかこれらであり、ここで、 $R_{a,b}$ は、水素または(1~2C)アルキルから選択され；および

Z_4 は、水素、(1~6C)アルキル、アリール、アリール(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 Z_4 は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカプト、ウレイド、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシシリル、(3~6C)シクロアルキル、 $NR_{a,d}R_{a,e}$ 、 $OR_{a,d}$ 、 $C(O)R_{a,d}$ 、 $C(O)OR_{a,d}$ 、 $OC(O)R_{a,d}$ 、 $C(O)N(R_{a,e})R_{a,d}$ 、 $N(R_{a,e})C(O)R_{a,d}$ 、 $S(O)_yR_{a,d}$ 、ここで、 y^e は0、1または2であり、 $SO_2N(R_{a,e})R_{a,d}$ 、 $N(R_{a,e})SO_2R_{a,d}$ または $(CH_2)_zNR_{a,d}R_{a,e}$ 、ここで、 z^e は、1、2または3であるから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換され；ここで、 $R_{a,d}$ および $R_{a,e}$ は各々、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択され；または

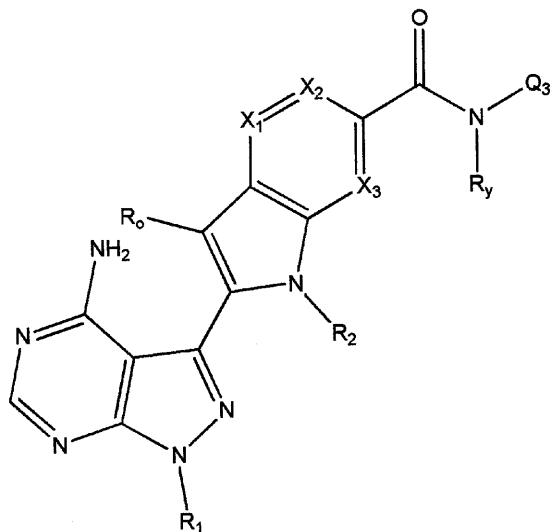
Q_3 および R_y は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノまたはヒドロキシリルから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される4~7員複素環を形成するよう結合されている。

請求項1~3に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項9】

前記化合物が以下に示す構造式Igを有する：

【化7】



Ig

請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項10】

R_o が、ハロ、(1~4C)アルキルまたはアミノから選択される、請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項11】

R_o がハロゲンである、請求項1~10のいずれか一項に記載の化合物、または、その

薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

R_1 が、水素、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシまたは下記式の基から選択され：

- L - Y - Q

式中：

L は、不在であるか、または、(1~2C)アルキルもしくはオキソから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される(1~3C)アルキレンであり；

Y は、不在であるか、または、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)またはN(R_a)C(O)であり、ここで、 R_a および R_b は各々、水素または(1~4C)アルキルから独立して選択され；ならびに

Q は、水素、(1~6C)アルキル、(2~6C)アルケニル、(2~6C)アルキニル、アリール、(3~10C)シクロアルキル、(3~10C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Q は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、アミノ、(1~4C)アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカブト、ウレイド、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_yR_c$ 、ここで、y は、0、1 または 2 であり、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)SO_2R_c$ 、 $Si(R_d)(R_c)R_e$ または $(CH_2)_zNR_dR_c$ 、ここで、z は、1、2 または 3 であるから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され；ここで、 R_c 、 R_d および R_e は各々、水素、(1~6C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択される。

請求項 1~11 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

R_1 が、水素、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、(1~6C)アルキル、(2~6C)アルケニル、(2~6C)アルキニル、アリール、(3~10C)シクロアルキル、(3~10C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルから選択され；各々は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、アミノ、(1~4C)アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、メルカブト、ウレイド、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_yR_c$ 、ここで、y は、0、1 または 2 であり、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)SO_2R_c$ 、 $Si(R_d)(R_c)R_e$ または $(CH_2)_zNR_dR_c$ 、ここで、z は、1、2 または 3 であるから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され；ここで、 R_c 、 R_d および R_e は各々、水素、(1~6C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択される、請求項 1~12 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

R_1 が、水素、(1~6C)アルキルまたは(3~10C)シクロアルキルから選択され；各々は、(1~4C)アルキル、ハロ、アミノ、(1~4C)アミノアルキル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 NR_cR_d 、 OR_c または $Si(R_d)(R_c)R_e$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され；ここで、 R_c 、 R_d および R_e は各々、水素または(1~4C)アルキルから独立して選択される、請求項 1~13 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

R_2 が、水素、(1~4C)アルキルまたは下記式の基から選択され：

- Y₂ - Q₂

式中：

Y₂ は C(O)N(R_p) であり、ここで、R_p は水素または(1~4C)アルキルから選択され；および

Q₂ は、(1~6C)アルキル、アリール、(3~8C)シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Q₂ は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、アミノ、シアノまたはヒドロキシから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換される、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項16】

R₂ が水素である、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項17】

Q₃ が、水素、(1~6C)アルキル、(1~6C)アルコキシ、アリール、アリール(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Q₃ は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、NR_zR_a_a、OR_z から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され、ここで、R_z およびR_a_a は各々、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルから独立して選択され；または、Q₃ は、下記式の基で任意選択により置換され：

- L₄ - L_{Q 4} - Z₄

式中：

L₄ は、不在であるか、または、(1~3C)アルキレンであり；

L_{Q 4} は、不在であるか、または、O、N(R_a_b)、C(O)、C(O)OもしくはC(O)N(R_a_b) から選択されるかこれらであり、ここで、R_a_b は、水素または(1~2C)アルキルから選択され；および

Z₄ は、水素、(1~6C)アルキル、アリール、アリール(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Z₄ は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノまたはヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

請求項9~16に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項18】

Q₃ が、水素、(1~6C)アルキル、(1~6C)アルコキシ、アリール、アリール(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、Q₃ は、(1~4C)アルキル、ハロ、(1~4C)ハロアルキル、(1~4C)ハロアルコキシ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、NR_zR_a_a、OR_z から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択によりさらに置換され、ここで、R_z およびR_a_a は各々、水素または(1~4C)アルキルから独立して選択され；または、Q₃ は、下記式の基で任意選択により置換され：

- L_{Q 4} - Z₄

式中：

L_{Q 4} は、不在であるか、または、O、N(R_a_b)、C(O)、C(O)OもしくはC(O)N(R_a_b) から選択されるかこれらであり、ここで、R_a_b は、水素または(1~2C)アルキルから選択され；および

Z_4 は、水素、(1～6C)アルキル、アリール、アリール(1～2C)アルキル、(3～8C)シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；ここで、 Z_4 は、(1～4C)アルキル、ハロ、(1～4C)ハロアルキル、(1～4C)ハロアルコキシ、(1～4C)アルコキシ、(1～4C)アルキルアミノ、アミノ、シアノまたはヒドロキシから選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換される。

請求項9～17に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項19】

以下のいずれか1つ：

- 2 - (4 - アミノ - 1 - イソプロピル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - N - メチル - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - N - メチル - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - N - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - イソプロピル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - メチル - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - (t - プチル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ブロモ - N - メチル - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - (2 - メトキシエチル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - (2 - モルホリノエチル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - (3 - モルホリノプロピル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - メトキシ - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- [2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - 1H - インドール - 6 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N, N - ジメチル - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - [2 - (2 - メトキシエトキシ)エチル] - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - (3 - メトキシプロピル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；
- 2 - (4 - アミノ - 1 - t - プチル - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - [2 - (2 - モルホリノエトキシ)エチル] - 1H - インドール - 6 - カルボキサミド；

2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [2 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] エチル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロビル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [3 - (1 - ピペリジル) プロビル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - (3 - イソプロポキシプロピル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 3 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (3 - メトキシプロピル) ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 3 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル) ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 3 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - メチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 3
 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [1 - (2 - モルホリノエチル) ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [1 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (2 - アミノエチル) ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3
 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - シクロブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3
 - イル } - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 3 - イル } - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 3 - イル } - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 7 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
 イル) - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (8 - アミノ - 3 - イソプロピルイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル) -
 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (8 - アミノ - 3 - イソプロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル)
 - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;

2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - N - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - フルオロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 3 - イル) - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 7 - イソプロビル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
 イル) - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - t - ブチル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル)
 - 3 - クロロ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - 3 - クロロ - N - (オキサン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサ
 ミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - 3 - クロロ - N - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボキサ
 ミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - 3 - クロロ - N - エチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - 3 - クロロ - N - シクロプロビル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - 3 - クロロ - N - フェニル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリ
 ミジン - 3 - イル] - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリ
 ミジン - 3 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリ
 ミジン - 3 - イル] - 3 - ブロモ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } - 3 - クロロ - N - メ
 チル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } - N - メチル - 1 H -
 インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4]
 トリアジン - 5 - イル] - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - アミノ - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4]
 トリアジン - 5 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサ
 ミド ;
 2 - [4 - アミノ - 7 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾ [4 , 3 - f] [1 , 2 , 4]
 トリアジン - 5 - イル] - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサ
 ミド ;
 2 - [4 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4 ,
 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - 3 - クロロ - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキサ
 ミド ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - (t - ブチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -

3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - (t - プチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 3 - イル) - 5 - クロロ - N - メチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 N - (2 - { 4 - アミノ - 1 - t - プチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 3 - イル } - 1 H - インドール - 6 - イル) アセトアミド ;
 1 - (2 - { 4 - アミノ - 1 - t - プチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 3 - イル } - 3 - クロロ - 1 H - インドール - 6 - イル) プロパン - 1 - オン ;
 2 - { 4 - アミノ - 1 - t - プチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 -
 イル } - N , 1 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - アミノ - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - クロロ - N - シクロプロピル - 1 H - インドール
 - 6 - カルボキサミド ;
 3 - [3 - クロロ - 6 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドー^ル
 - 2 - イル] - 1 - イソプロピル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 3 - (3 - クロロ - 6 - オキサゾール - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 1
 - イソプロピル - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 1 - イソプロピル - 3 - [6 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 H - イ
 ンドール - 2 - イル] ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; または
 1 - イソプロピル - 3 - (6 - オキサゾール - 2 - イル - 1 H - インドール - 2 - イル
) ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン

から選択される、化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。
。

【請求項 2 0】

治療に用いられる、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩もしくは水和物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩もしくは水和物、および、薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

癌の処置に用いられる請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物、または、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記癌が甲状腺髄様癌または非小細胞肺癌である、請求項 2 2 に記載の化合物または医薬組成物。

【請求項 2 4】

癌の処置を行うための剤であって、治療的有効量の請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、または、その薬学的に許容可能な塩もしくは水和物を含む剤。

【請求項 2 5】

前記癌が甲状腺髄様癌または非小細胞肺癌である、請求項 2 4 に記載の剤。

【請求項 2 6】

前記癌が、悪性新生物、悪性腫瘍、または固形腫瘍である、請求項 2 4 または 2 5 に記載の剤。

【請求項 2 7】

前記癌が R E T 変異を含む、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 2 8】

前記 R E T 変異が、R E T 融合転座である、請求項 2 7 に記載の剤。

【請求項 2 9】

前記 R E T 融合転座が K I F 5 B - R E T 又は C C D C 6 - R E T である、請求項 2 8 に記載の剤。

【請求項 3 0】

前記 R E T 变異が、R E T ゲートキーパー残基 V 8 0 4 での变異である、請求項 2 7 から 2 9 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 3 1】

前記 R E T ゲートキーパー残基 V 8 0 4 での变異が、R E T V 8 0 4 M である、請求項 3 0 に記載の剤。

【請求項 3 2】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が、細胞増殖を阻害し、細胞増殖を調節し、血管新生を阻害し、転移を阻害し、腫瘍細胞の隣接正常な構造への浸潤を阻害する、またはアポトーシスを促進する、請求項 2 4 から 3 1 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 3 3】

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が、K D R 酵素活性よりも R E T キナーゼ酵素活性、またはその変異体の酵素活性を選択的に阻害する、請求項 2 4 から 3 1 のいずれか一項に記載の剤。

【請求項 3 4】

前記变異体が R E T V 8 0 4 M である、請求項 3 3 に記載の剤。