

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B1)

(11)特許番号

特許第7440710号

(P7440710)

(45)発行日 令和6年2月28日(2024.2.28)

(24)登録日 令和6年2月19日(2024.2.19)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4995(2006.01)

A 6 1 K 31/4995

A 6 1 K 31/513(2006.01)

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

請求項の数 10 (全287頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-567970(P2023-567970)

(86)(22)出願日 令和5年7月20日(2023.7.20)

(86)国際出願番号 PCT/JP2023/026522

審査請求日 令和5年12月15日(2023.12.15)

(31)優先権主張番号 特願2022-116367(P2022-116367)

(32)優先日 令和4年7月21日(2022.7.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

早期審査対象出願

(73)特許権者 000006677

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100126985

弁理士 中村 充利

(72)発明者 吉成 友博

東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号

アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 渡邊 英之

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 G 1 2 D変異K R A Sタンパクに作用する複素環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

5-[(8-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-[5-[(3S)-4-[4-[(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-4-[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ]キノリン-8-イル]オキシ}メチル]ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-3-メチル-2-

10

20

オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

1-(6-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、及び

1-(7-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、

からなる群から選択される化合物又はその塩。

【請求項 2】

5-[(8-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン又はその塩。

【請求項 3】

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン又はその塩。

【請求項 4】

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン又はその塩。

【請求項 5】

3-[5-{{(3S)-4-4-{{(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-4-{{(3S)-ピロリジン-3-イル}オキシ}キノリン-8-イル}オキシ}メチル}ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン又はその塩。

【請求項 6】

1-(6-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン又はその塩。

【請求項 7】

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシ

10

20

30

40

50

プロポキシキノリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン又はその塩。

【請求項 8】

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン又はその塩。

【請求項 9】

1-(7-{[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン又はその塩。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物又はその塩、及び 1 以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、及び/又はG12D変異KRAS阻害剤として有用であり、例えば膵臓癌治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される複素環化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

RASタンパク質は188-189個のアミノ酸から成る約21kDaの低分子グアノシン三リン酸 (GTP) 結合タンパク質であり、KRAS遺伝子、NRAS遺伝子、HRAS遺伝子の3つの遺伝子より生じる4種類の主要なタンパク質 (KRAS (KRAS4A及びKRAS4B)、NRAS、HRAS) が存在する。RASタンパク質には活性型であるGTP結合型と、不活性型であるGDP結合型が存在する。RASタンパク質は、EGFRなど細胞膜受容体へのリガンド刺激等により、グアノシン三リン酸 (GDP) とGTPが交換されることにより、活性化する。活性型RASは、RAF、PI3K、RALGDSなど20種類に及びエフェクタータンパク質と結合し、下流のシグナルカスケードを活性化する。一方、活性型RASは内在性のGTP加水分解 (GTPase) 活性により、GTPをGDPへと変換することで不活性型となる。このGTPase活性はGTPase活性化タンパク質 (GAP) によって増強される。このことから、RASは、EGFRなどの細

10

20

30

40

50

胞内シグナル伝達経路における重要な「分子スイッチ」の機能を担っており、細胞の成長、増殖、血管生成などの過程において、重要な役割を果たしている（Nature Rev. Cancer, 2011, 11, p.761-774、Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851、Nature Rev. Drug Discov., 2016, 15, p.771-785）。

【0004】

RAS遺伝子の突然変異によりアミノ酸置換が生じると、RASのGTPaseとしての機能低下やGAPに対する反応低下により恒常的な活性化状態となり、下流にシグナルを送り続ける。この過剰なシグナルが、発がんやがんの増殖亢進をもたらす。膵管腺癌は膵上皮内腫瘍性病変/pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) において異形の弱い段階から強い段階を経て発生するとされており、KRAS遺伝子変異は初期段階のPanINですでに認められている。その後腫瘍抑制遺伝子のINK4A、p53やSMAD4の異常が生じ、悪性化する（Nature Rev. Cancer, 2010, 10, p.683-695）。さらに、膵管腺癌の90%以上においてKRAS遺伝子に変異が認められており、中でもKRASエクソン2に位置するコドン12の点突然変異が大多数である（Cancer Cell 2017, 32, p.185-203）。このことから、KRASは膵臓癌の発がんや発展過程において、重要な役割を担っている。

10

【0005】

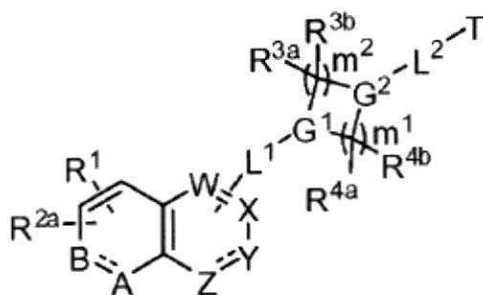
KRAS遺伝子変異としては、KRAS G12C変異、KRAS G12D変異等が知られているが、G12C変異KRASは非小細胞肺癌では頻度が高い一方、膵臓癌では数%（Cancer Cell 2014, 25, p.272-281）であり、別のKRAS変異に対する治療薬が望まれている。G12D変異KRASは膵臓癌の約34%で認められており、KRAS変異の中でも割合が最も高いことが報告されている（Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777）。

20

【0006】

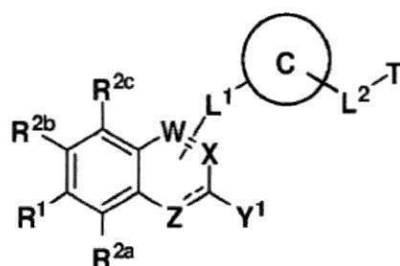
特許文献1、2及び3にRAS阻害剤が開示されており、下記の式(A)及び式(B)で示される化合物が、それぞれ特許文献2及び3に開示されている。特許文献1、2及び3には、KRASのコドン12の変異が存在する癌に有用と記載され、その一つにG12D変異が含まれているが、G12D変異KRAS陽性癌に対する作用については記載されていない。

【化1】



(A)

30



(B)

(式中の記号の意味は当該公報参照)

40

50

【0007】

また、特許文献9、10、11、12、13、14、15及び16にKRAS G12D阻害剤が開示されている。

【0008】

近年、標的とするタンパクの分解を誘導する技術としてPROTAC (PROteolysis-TArgeting Chimera) やSNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser) などと総称されるような二官能性化合物が見出されており、新規創薬モダリティの一つとして期待されている (Drug. Discov. Today Technol., 2019, 31, p15-27)。二官能性化合物が細胞内で標的タンパク質とE3リガーゼの複合体形成を促し、ユビキチン-プロテアソーム系を利用することで標的タンパクの分解が誘導される。ユビキチン-プロテアソーム系は細胞内でのたんぱく質分解機構の一つである。E3リガーゼと呼ばれるタンパクが、分解されるべきタンパクを認識してユビキチン化を行うことで、プロテアソームでの分解が進行する。

10

【0009】

E3リガーゼは生体内に600種類以上が存在し、HECT-domain E3s、U-box E3s、monomeric RING E3s及びmulti-subunit E3sの4種類に大別される。現在、PROTACやSNIPERなどと呼ばれる二官能性の分解誘導剤に用いられているE3リガーゼは限られており、代表的なものとしてVon Hippel-Lindau (VHL)、celebron (CRBN)、inhibitor of apoptosis protein (IAP)、mouse double minute 2 homolog (MDM2)などが挙げられる。特にVHLは特許文献4に、CRBNは特許文献5にそれぞれ報告されている。

20

【0010】

二官能性化合物は、標的タンパクのリガンドとE3リガーゼのリガンドをLinkerで連結させた化合物であり、これまでに、KRASタンパクを分解する二官能性化合物が報告されている (非特許文献1、非特許文献2、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献12、特許文献17)。さらに、特許文献18及び特許文献19には、G12D変異KRASタンパクレベルを減少させる二官能性化合物が報告されており、特許文献20、特許文献21及び特許文献22にはG12D変異KRASタンパクの分解を誘導するためのキナゾリン化合物が報告されている。しかし、現在のところ特許文献18乃至特許文献22以外に、二官能性化合物がG12D変異KRASタンパクを分解させることを示唆する報告はない。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0011】

【文献】国際公開第2016/049565号

【文献】国際公開第2016/049568号

【文献】国際公開第2017/172979号

【文献】国際公開第2013/106643号

【文献】国際公開第2015/160845号

【文献】米国特許出願公開第2018/0015087号

【文献】国際公開第2019/195609号

【文献】国際公開第2020/018788号

【文献】国際公開第2021/041671号

【文献】国際公開第2021/106231号

【文献】国際公開第2021/107160号

【文献】国際公開第2022/002102号

【文献】国際公開第2022/015375号

【文献】国際公開第2022/098625号

【文献】国際公開第2022/105855号

【文献】国際公開第2022/031678号

【文献】国際公開第2021/207172号

【文献】国際公開第2022/148421号

40

50

【文献】国際公開第2022/148422号

【文献】国際公開第2022/173032号

【文献】国際公開第2022/228576号

【文献】国際公開第2023/280026号

【非特許文献】

【0012】

【文献】Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p19-31

【文献】ACS Cent. Sci., 2020, 6, p1367-1375

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0013】

医薬組成物、例えばG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、及び/又はG12D変異KRAS阻害剤として有用であり、膵臓癌、特に、G12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される複素環化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】

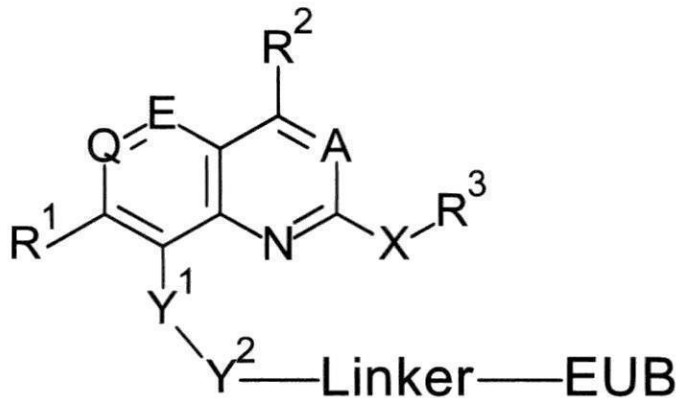
【0014】

本発明者らは、膵臓癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物について鋭意検討した結果、式(I)の複素環化合物、例えば、キナゾリン及びキノリンからなる群から選択される複素環化合物8位の置換基とE3リガーゼのリガンドとをLinkerを介して連結することを特徴とする式(I)の二官能性化合物が、優れたG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び/又はG12D変異KRAS阻害活性を有することを知見して本発明を完成した。

20

即ち、本発明は、式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

【化2】



30

(I)

40

(式中、

Aが、CR^A又はNであり、

R^Aが、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル又はシアノであり、

Qが、CR^Q又はNであり、

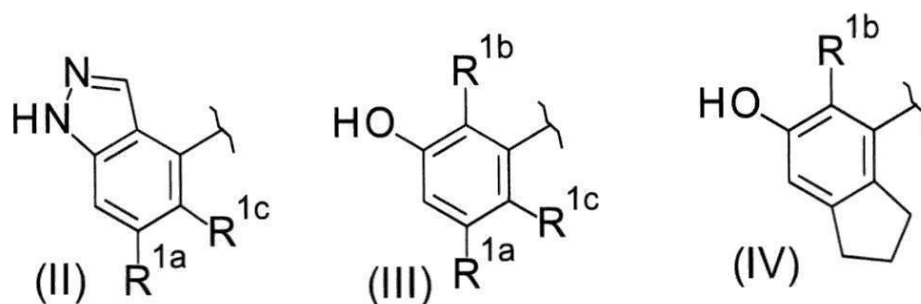
R^Qが、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、又はビニルであり、

Eが、CH又はNであり、

R¹が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチル、又は、下記式(II)、式(I

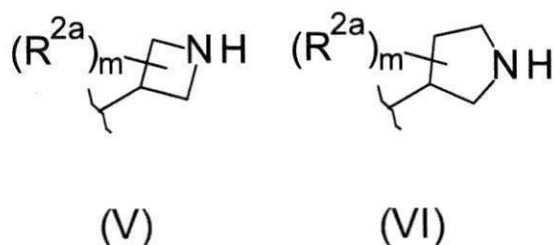
50

II) 及び式 (IV) からなる群から選択される 1 の基であり、
【化 3】



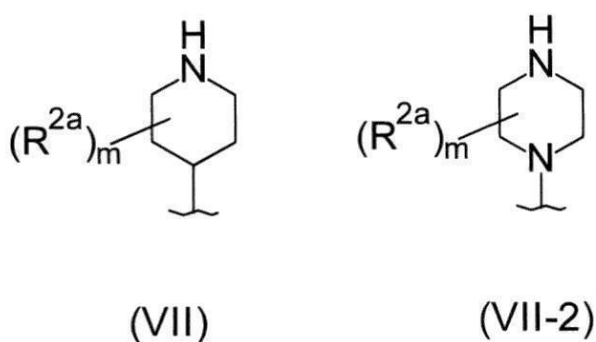
10

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ビニル又はハロゲンであり、
 R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式 (V) 若しくは式 (VI) であり、
【化 4】



20

Wが、下記式 (VII)、(VII-2) 若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、
【化 5】



30

40

R^{2a} が、同一又は互いに異なってOH、 OCH_3 、F又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであって、当該 R^{2a} は、式 (V) で示されるアゼチジン環、式 (VI) で示されるピロリジン環、式 (VII) で示されるピペリジン環及び式 (VII-2) で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、
 m が、0-2の整数であり、
 R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換されていてもよいヘテロアールであり、
Xが、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^{4X}-$ であり、

50

R^{4X} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 Y^1 が、-O-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-S-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-SO₂-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-NR^Y-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-O- $^*Y^2$ 、-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-S- $^*Y^2$ 、-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-SO₂- $^*Y^2$ 又は-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-NR^Y- $^*Y^2$ であり ($^*Y^2$ は Y^2 との結合部を示す。)、

R^Yが、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Y^2 が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

Linker が、 Y^2 と EUB を化学的に結合する基であり、

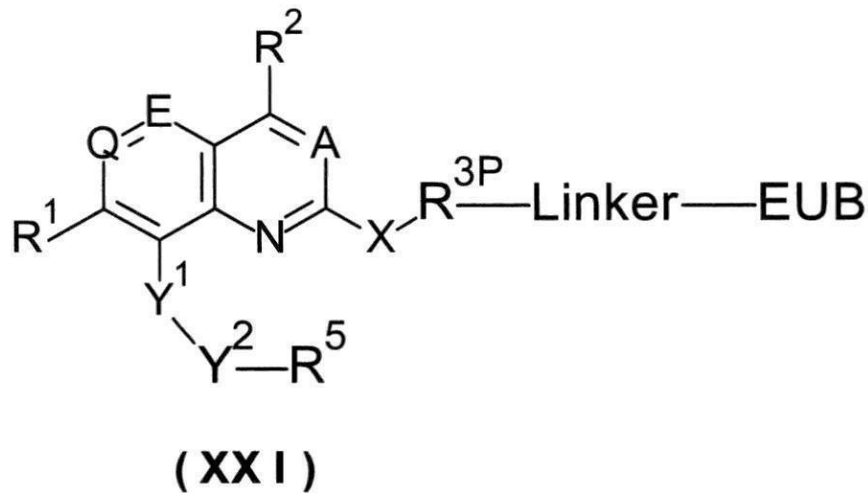
EUB が、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。)

【0015】

さらに、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び/又はG12D変異KRAS阻害活性を有する化合物として、例えば、キナゾリン及びキノリンからなる群から選択される複素環化合物2位の置換基とE3リガーゼのリガンドをLinkerで連結することを特徴とする式 (XXI) の二官能性化合物でもよい。

即ち、本発明は、式 (XXI) の化合物又はその塩、並びに、式 (XXI) の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物にも関する。

【化6】



(式中、

Aが、CR^A又はNであり、

R^Aが、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又はシアノであり、

Qが、CR^Q又はNであり、

R^Qが、H、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又はビニルであり、

Eが、CH又はNであり、

R¹が、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチル、又は、下記式 (II)、式 (III) 及び式 (IV) からなる群から選択される1の基であり、

10

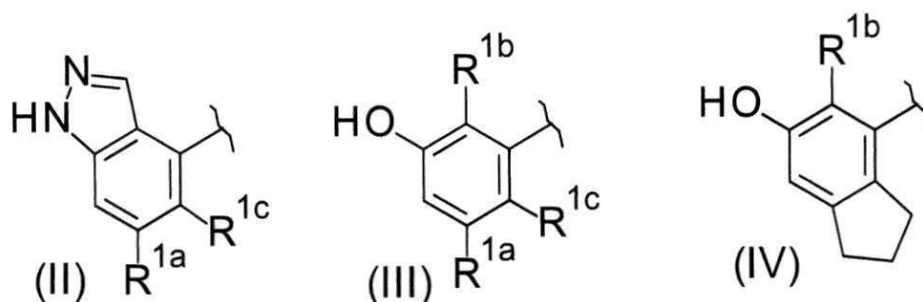
20

30

40

50

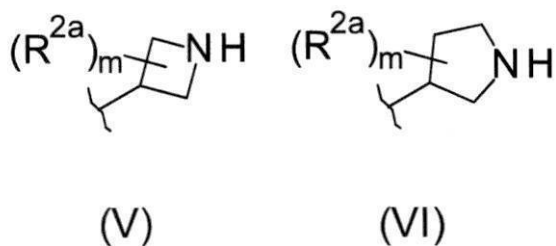
【化7】



10

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ビニル又はハロゲンであり、
 R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式(V)若しくは式(VI)であり、

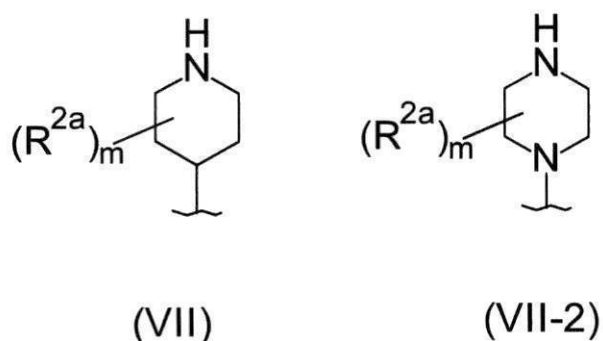
【化8】



20

Wが、下記式(VII)、(VII-2)若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、

【化9】



30

40

R^{2a} が、同一又は互いに異なってOH、 OCH_3 、F又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであって、当該 R^{2a} は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、式(VII)で示されるピペリジン環及び式(VII-2)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、
 m が、0-2の整数であり、
 R^{3P} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、
 X が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^{4X}-$ であり、
 R^{4X} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

50

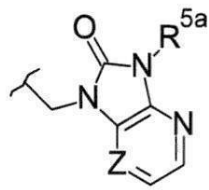
Y¹が、-O-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-S-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-SO₂-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-NR^Y-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-O-^{*}Y²、-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-S-^{*}Y²、-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-SO₂-^{*}Y²又は-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-NR^Y-^{*}Y²であり(^{*}Y²はY²との結合部を示す。)、

R^Yが、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

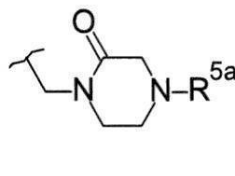
Y²が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

R⁵が、H、CONR⁶R⁷、又は下記式 (XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)及び(XXXV)からなる群より選択される基であり、

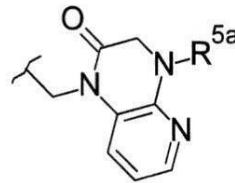
【化10】



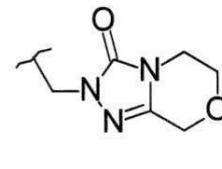
(XXIV)



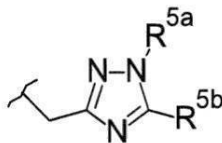
(XXV)



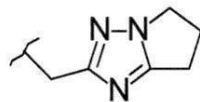
(XXVI)



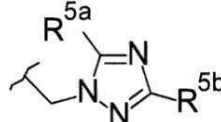
(XXVII)



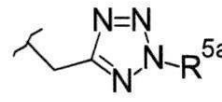
(XXVIII)



(XXIX)



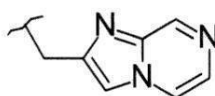
(XXX)



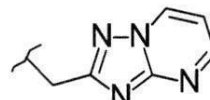
(XXXI)



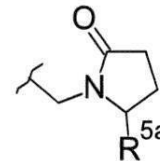
(XXXII)



(XXXIII)



(XXXIV)



(XXXV)

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

R⁶及びR⁷が、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、若しくは、R⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素原子と一体になって4員-8員飽和複素環を形成し、当該4員-8員飽和複素環は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで置換されていてもよく、

Linker が、R^{3P}とEUBを化学的に結合する基であり、

EUB が、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。)

【0016】

さらに、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び/又はG12D変異KRAS阻害活性を有する化合物として、例えば、キナゾリン及びキノリンからなる群から選択される複素環化合物7位の置換基とE3リガーゼのリガンドをLinkerで連結することを特徴とす

10

20

30

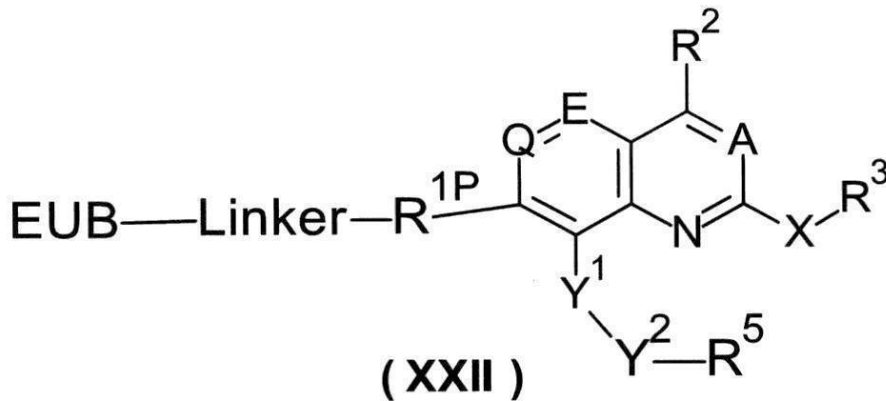
40

50

る式 (XXII) の二官能性化合物でもよい。

即ち、本発明は、式 (XXII) の化合物又はその塩、並びに、式 (XXII) の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物にも関する。

【化11】



(式中、

Aが、CR^A又はNであり、

R^Aが、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル又はシアノであり、

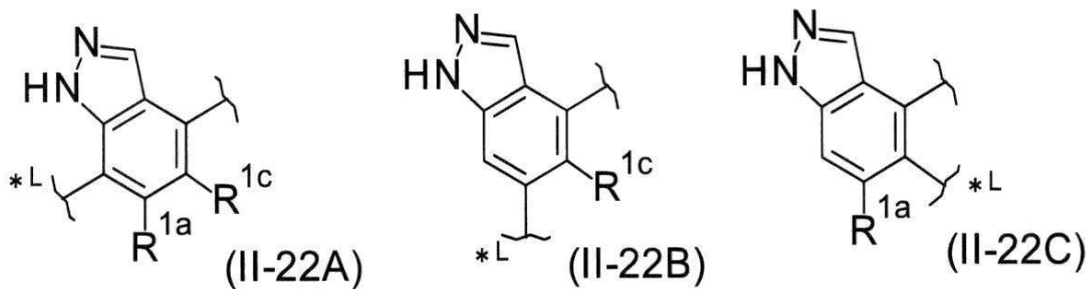
Qが、CR^Q又はNであり、

R^Qが、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、又はビニルであり、

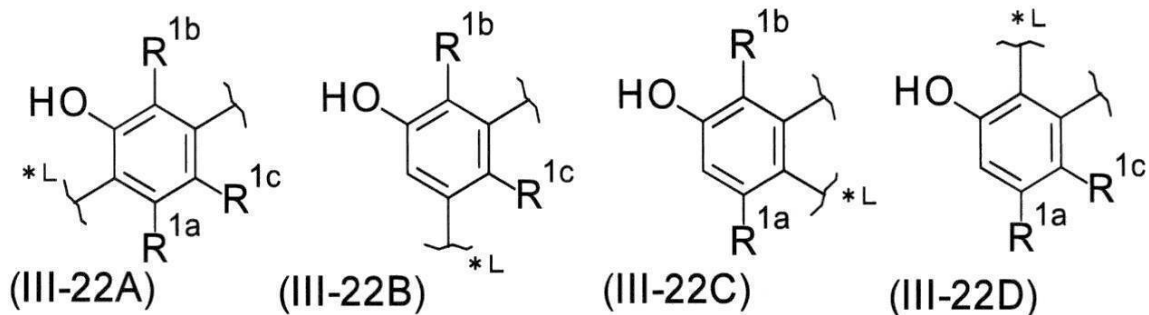
Eが、CH又はNであり、

R^{1P}が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチレン又は、下記式 (II-22A)、式 (II-22B)、式 (II-22C)、式 (III-22A)、式 (III-22B)、式 (III-22C) 及び式 (III-22D) からなる群から選択される1の基であり、

【化12-1】

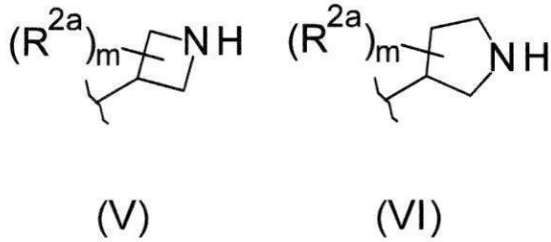


【化12-2】



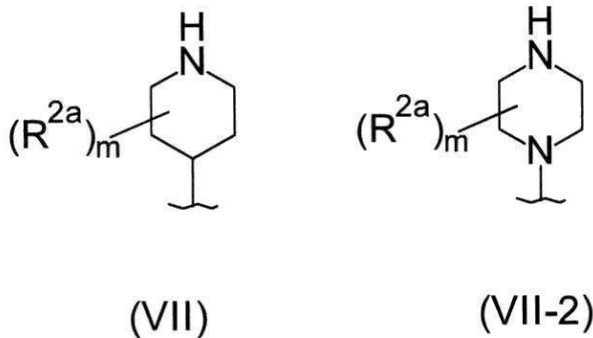
R^{1a}、R^{1b}及びR^{1c}が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル

、ビニル又はハロゲンであり、
 R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又は W であり、
 V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、 H 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式(V)若しくは式(VI)であり、
 【化13】



10

W が、下記式(VII)、(VII-2)若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、
 【化14】



20

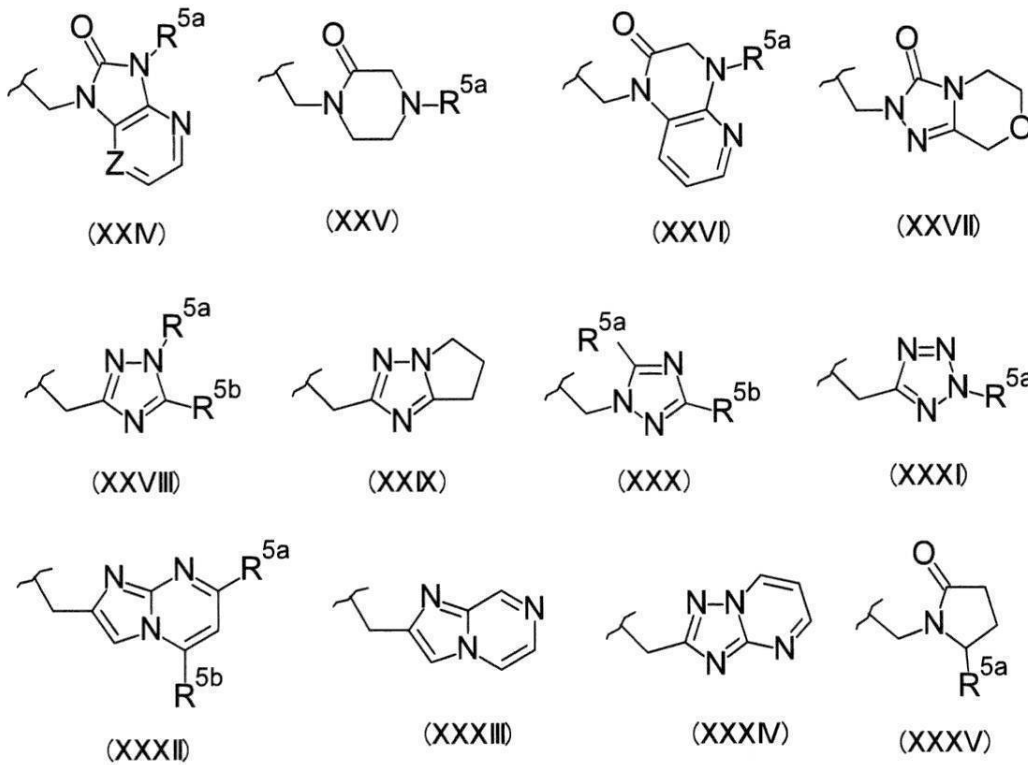
R^{2a} が、同一又は互いに異なって OH 、 OCH_3 、 F 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであって、当該 R^{2a} は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、式(VII)で示されるピペリジン環及び式(VII-2)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、
 m が、0-2の整数であり、
 R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換されていてもよいヘテロアールであり、
 X は結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^{4X}-$ であり、
 R^{4X} が、 H 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 Y^1 が、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- *Y2 、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- *Y2 、 $-SO_2-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- *Y2 、 $-NR^Y-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- *Y2 、 $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-O-^{*Y2}$ 、 $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-S-^{*Y2}$ 、 $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-SO_2-^{*Y2}$ 又は $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-NR^Y-^{*Y2}$ であり(*Y2 は Y^2 との結合部を示す。)、
 R^Y が、 H 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 Y^2 が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、
 R^5 が、 H 、 $CONR^6R^7$ 、又は下記式(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)及び(XXXV)からなる群より選択される基であり、

30

40

50

【化 1 5】



10

20

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

R^6 及び R^7 が、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、若しくは、 R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素原子と一体になって4員-8員飽和複素環を形成し、当該4員-8員飽和複素環は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、

30

Linker が、 R^{1P} と EUB を化学的に結合する基であり、

EUB が、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。))

【0017】

さらに、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び/又はG12D変異KRAS阻害活性を有する化合物として、例えば、GDB Linker EUBを特徴とする式(XXIII)の二官能性化合物でもよい。

即ち、本発明は、式(XXIII)の化合物又はその塩、並びに、式(XXIII)の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物にも関する。

40

【化 1 6】

GDB—Linker—EUB

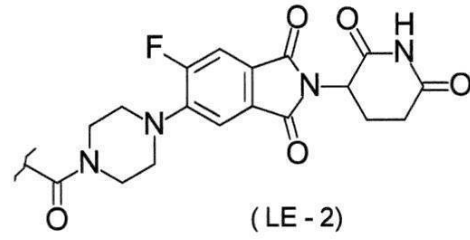
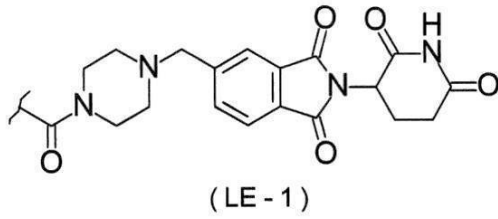
(XXIII)

(式中、

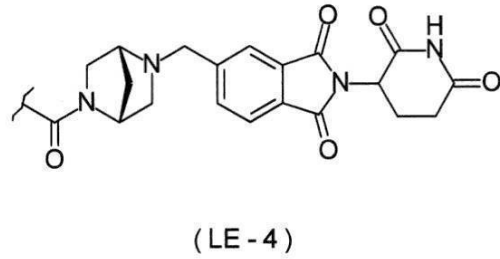
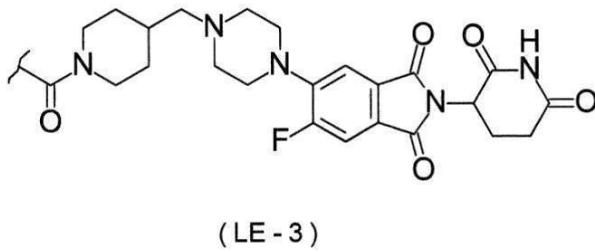
50

GDB はG12D変異KRASタンパクへの結合能を有する基であり、
 -Linker EUB は、下記式 (LE-1) 乃至式 (LE-40) からなる群から選択される 1 の基
 である。)

【化 17 - 1】

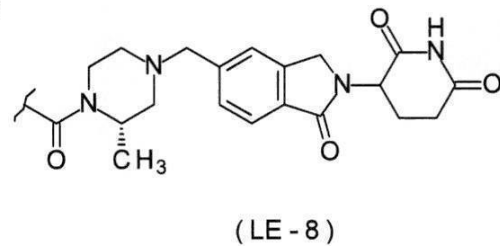
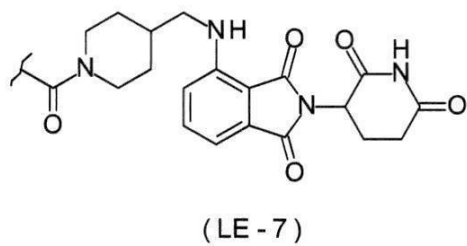
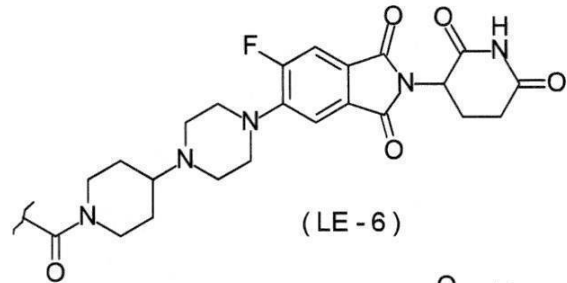
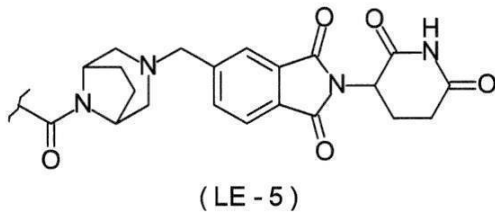


10



20

【化 17 - 2】

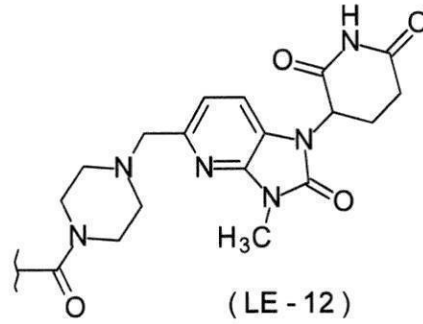
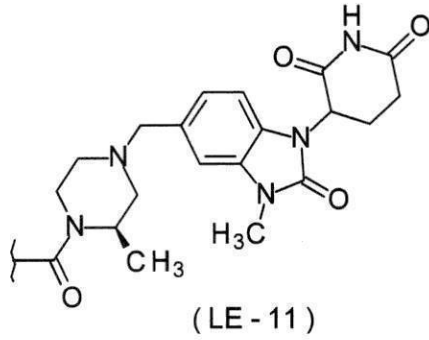
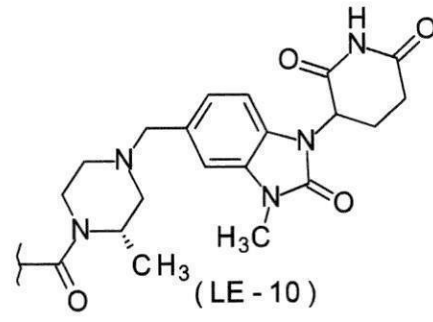
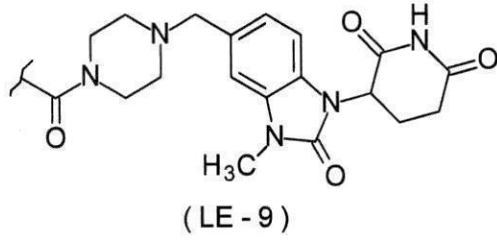


30

40

50

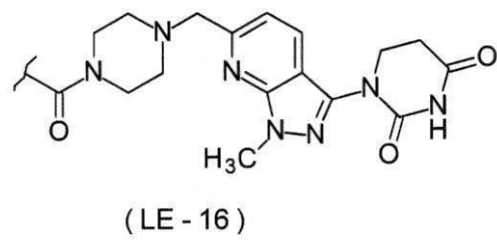
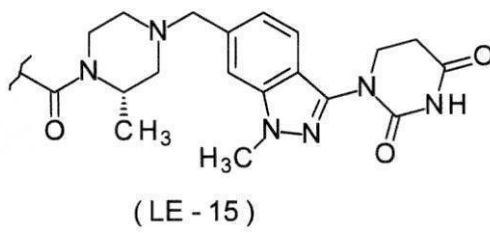
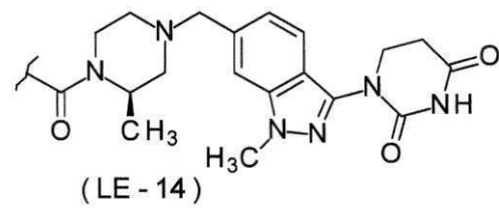
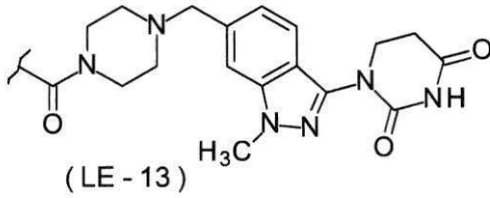
【化 1 7 - 3】



10

20

【化 1 7 - 4】

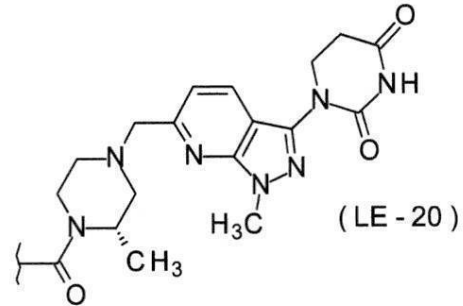
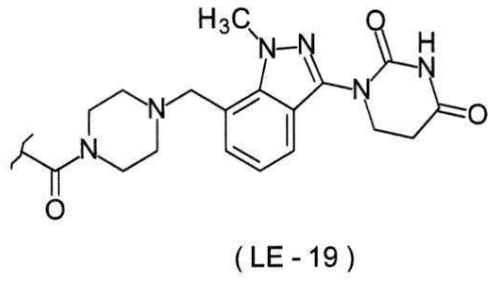
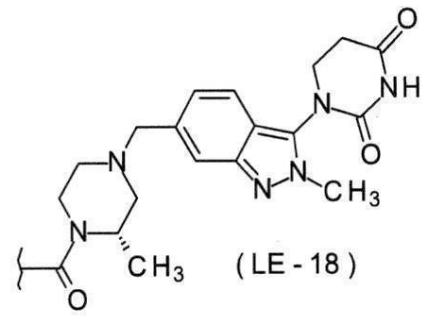
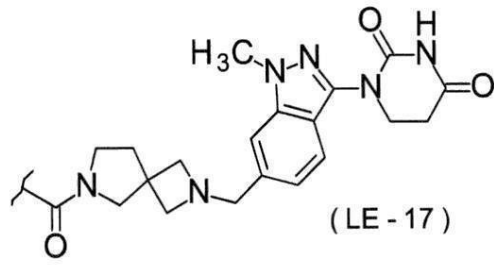


30

40

50

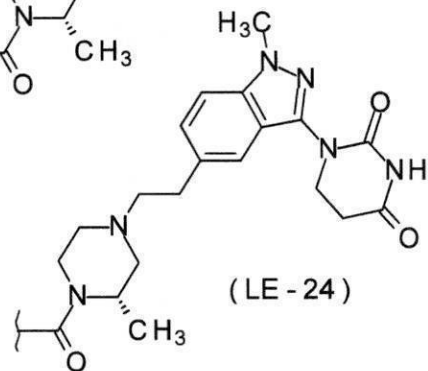
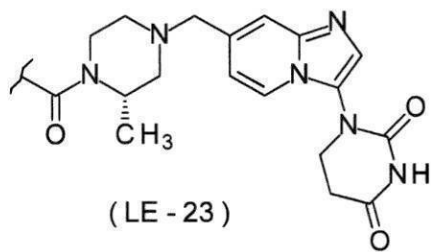
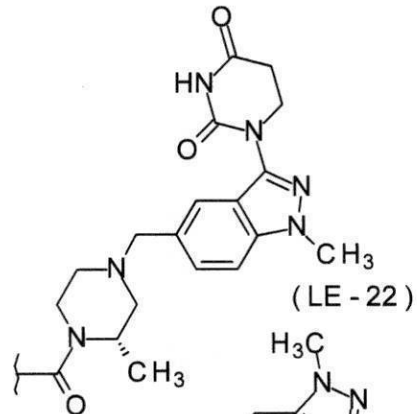
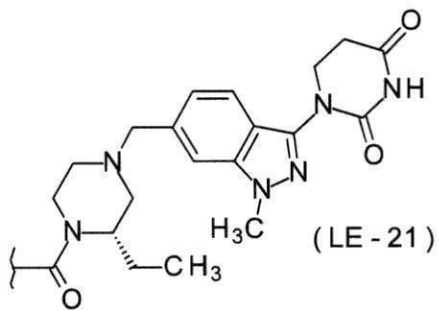
【化 17 - 5】



10

20

【化 17 - 6】

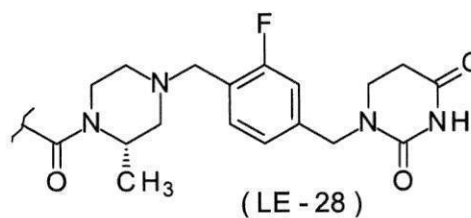
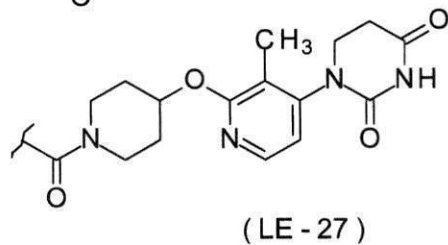
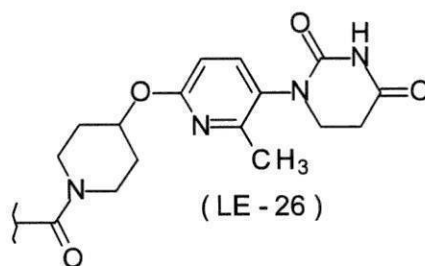
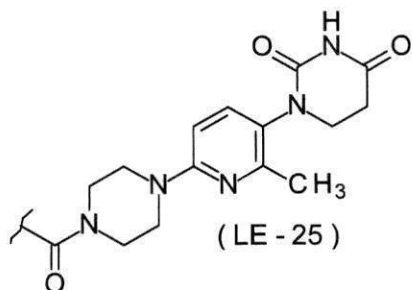


30

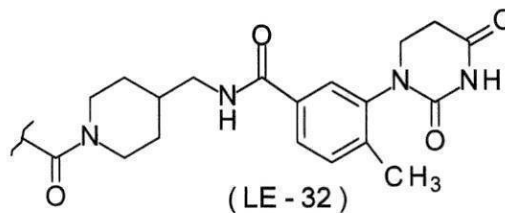
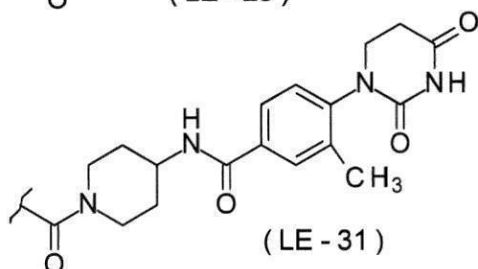
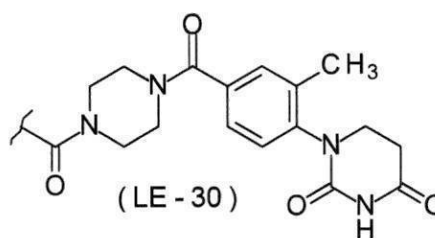
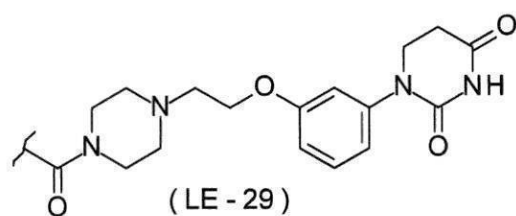
40

50

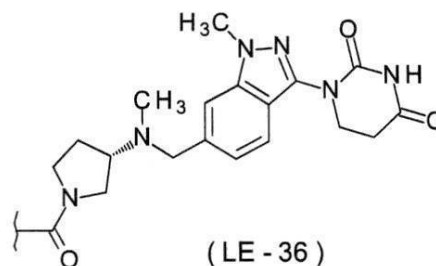
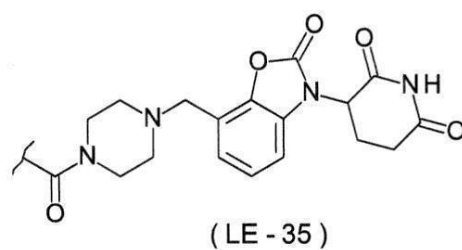
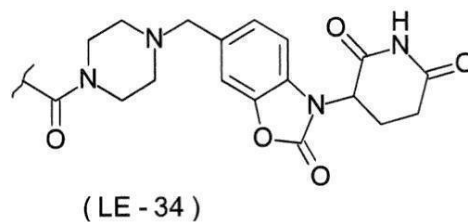
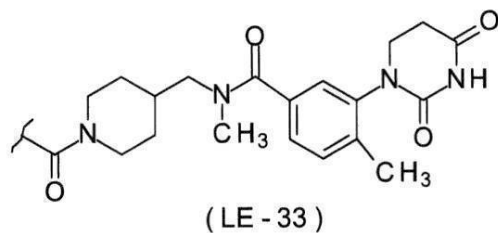
【化 1 7 - 7】



【化 1 7 - 8】



【化 1 7 - 9】



10

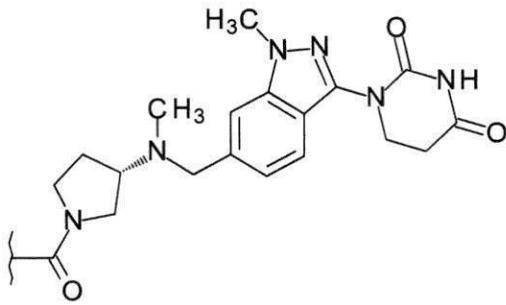
20

30

40

50

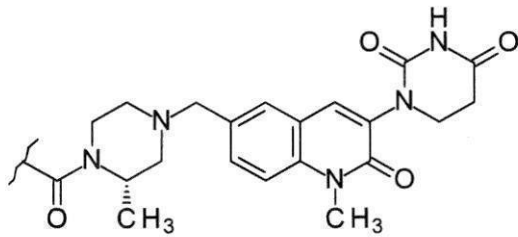
【化17-10】



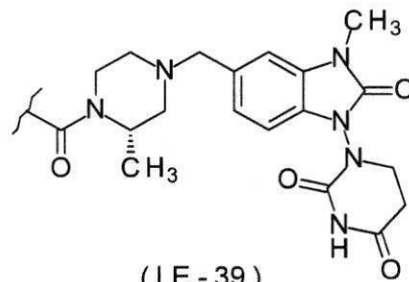
(LE-37)

10

【化17-11】

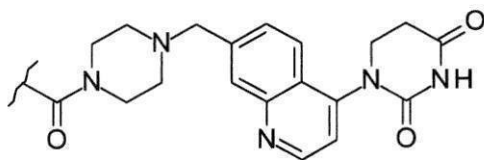


(LE-38)



(LE-39)

20



(LE-40)

30

【0018】

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

【0019】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、ある態様としては、膵臓癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物、ある態様としては転移性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性の膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物に関する。なお、式(I)の化合物又はその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物は、式(I)の化合物又はその塩を含有する膵臓癌、ある態様として

40

50

は、G12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療剤を包含する。

また、本発明は、膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物又はその塩の使用、膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療のための式(I)の化合物又はその塩の使用、膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療に使用するための式(I)の化合物又はその塩、及び、式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療方法に関する。

また、本発明は、G12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び/又はG12D変異KRAS阻害剤である式(I)の化合物又はその塩、G12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び/又はG12D変異KRAS阻害剤として使用するための式(I)の化合物又はその塩、式(I)の化合物又はその塩を含有するG12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び/又はG12D変異KRAS阻害剤にも関する。

【0020】

また、本発明は、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物若しくはその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、ある態様としては、膵臓癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物、ある態様としては転移性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性の膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物であり、ある態様としては未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物に関する。なお、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物若しくはその塩、及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物は、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物若しくはその塩を含有する膵臓癌の治療剤、ある態様としては、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物若しくはその塩を含有するG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療剤を包含する。

また、本発明は以下にも関する。

膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療用医薬組成物の製造のための式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物若しくはその塩の使用、

10

膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療のための式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物若しくはその塩の使用、

膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療に使用するための式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物又はその塩、

20

式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる膵臓癌、ある態様としては、G12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、転移性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性の膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌、ある態様としては、転移性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、局所進行性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、再発又は難治性のG12D変異KRAS陽性膵臓癌、ある態様としては、未治療及び/又は治療歴のある患者のG12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療方法、

30

G12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び/又はG12D変異KRAS阻害剤である式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物若しくはその塩、

G12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び/又はG12D変異KRAS阻害剤として使用するための式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物若しくはその塩、及び、

式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物若しくはその塩を含有するG12D変異KRASタンパク分解誘導剤及び/又はG12D変異KRAS阻害剤。

なお、「対象」とは、その治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

40

【発明の効果】

【0021】

式(I)、式(X X I)、式(X X I I)又は式(X X I I I)の化合物又はその塩は、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び/又はG12D変異KRAS阻害活性を有し、膵臓癌、特に、G12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療剤として使用できる。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0023】

本明細書において、「置換されていてよい」とは、無置換、若しくは置換基を1から

50

5個有していることを意味する。ある態様としては無置換、若しくは置換基を1-3個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

【0024】

「 C_{1-12} アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1-12のアルキル、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、ドデシル等である（以降、炭素数については同様に表記する）。ある態様としてはエチル又はドデシルである。

同様に、「 C_{1-6} アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1-6のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル又は*n*-ヘキシルであり、ある態様としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル又は*sec*-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル又は*tert*-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、*n*-プロピルであり、ある態様としてはメチル、*n*-プロピルであり、ある態様としてはメチルであり、ある態様としてはエチルであり、ある態様としては*n*-プロピルである。

同様に、「 C_{1-3} アルキル」とは直鎖又は分枝状の炭素数が1-3のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチル又はエチルであり、ある態様としては*n*-プロピル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチル又はイソプロピルであり、ある態様としては、メチル又は*n*-プロピルであり、ある態様としてはエチル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチルであり、ある態様としてはエチルであり、ある態様としてはイソプロピルであり、ある態様としては*n*-プロピルである。

【0025】

「 C_{3-6} シクロアルキル」とは、炭素数が3-6のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。ある態様としてはシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、ある態様としてはシクロブチル又はシクロペンチルであり、ある態様としてはシクロペンチル又はシクロヘキシルであり、ある態様としてはシクロプロピル又はシクロブチルであり、ある態様としてはシクロプロピルであり、ある態様としてはシクロブチルであり、ある態様としてはシクロペンチルであり、ある態様としてはシクロヘキシルである。

【0026】

「 C_{1-3} アルキレン」とは、前記「 C_{1-3} アルキル」の炭素原子がさらにもう一つの結合手を有する2価基である。例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、1,1-ジメチルメチレン、等である。ある態様としては直鎖又は分枝状の C_{1-3} アルキレンであり、ある態様としては、メチレン、エチレン又はトリメチレンであり、ある態様としてはメチレン又はエチレンであり、ある態様としてはメチレンであり、ある態様としてはエチレンである。

【0027】

「ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1から4個のヘテロ原子を含有する、4員-7員飽和複素環基であり、部分的に不飽和結合が含まれていても良い。また、当該飽和複素環基の環構成原子としての硫黄原子は酸化されていても良い。「ヘテロシクロアルキル」のある態様としては、「環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-2個含有する4員-6員ヘテロシクロアルキル」であり、ある態様としては、「環構成原子として酸素原子を1-2個含有する4-6員ヘテロシクロアルキル」であり、ある態様としては、「環構成原子として酸素原子を1個含有する4-6員ヘテロシクロアルキル」であり、ある態様としては、「環構成原子として窒素原子を1-2個含有する4-6員ヘテロシクロアルキル」であり、ある態様としてはオキシタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラ

10

20

30

40

50

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

【 0 0 2 8 】

「ヘテロシクロアルキレン」とは、前記「ヘテロシクロアルキル」のうち、環を構成する窒素原子又は炭素原子がさらにもう一つの結合手を有する2価基である。「ヘテロシクロアルキレン」のある態様としては、「環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-2個含有する4員-6員ヘテロシクロアルキレン」であり、ある態様としては、「環構成原子として酸素原子を1-2個含有する4-6員ヘテロシクロアルキレン」であり、ある態様としては、「環構成原子として酸素原子を1個含有する4-6員ヘテロシクロアルキレン」であり、ある態様としては、「環構成原子として窒素原子を1-2個含有する4-6員ヘテロシクロアルキレン」であり、ある態様としては、オキセタンジイル、テトラヒドロフランジイル、テトラヒドロピランジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、オキサゾリジンジイル、イミダゾリジンジイル、ピペラジンジイル、モルホリンジイル、チオモルホリンジイル、ジオキソチオモルホリンジイルであり、ある態様としてはオキセタンジイル、テトラヒドロピランジイル又はテトラヒドロフランジイルであり、ある態様としてはテトラヒドロピランジイル又はテトラヒドロフランジイルであり、ある態様としてはテトラヒドロピランジイルであり、ある態様としてはテトラヒドロフランジイルであり、ある態様としては、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル又はピペラジンジイルであり、ある態様としては、ピペリジンジイル又はピペラジンジイルであり、ある態様としてはピペリジンジイルであり、ある態様としてはピペラジンジイルである。

【 0 0 2 9 】

「架橋ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として窒素原子を1-2個含有する7員-9員架橋複素環基である。ある態様として、環構成原子として窒素原子を1-2個含有する飽和の7員-9員架橋複素環基であり、ある態様としては、環構成原子として窒素原子を2個含有する飽和の7員-9員架橋ヘテロシクロアルキルであり、ある態様としては、環構成原子として窒素原子を2個含有し、2つのうち1つの窒素原子が1つの水素原子と結合する飽和の7員-9員架橋ヘテロシクロアルキルである。例えばジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニルである。ある態様としてはジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エニルであり、ある態様としてはジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル又はジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルであり、ある態様としては、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル又はジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり、ある態様としてはジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルであり、ある態様としては、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり、ある態様としては2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルあり、ある態様としては2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルであり、ある態様としては、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。

【 0 0 3 0 】

「架橋ヘテロシクロアルキレン」とは、前記「架橋ヘテロシクロアルキル」のうち、環を構成する窒素原子又は炭素原子がさらにもう一つの結合手を有する2価基である。ある態様としては、窒素原子を2個含有する飽和の7員-9員架橋ヘテロシクロアルキレンであ

10

20

30

40

50

り、ある態様としては、窒素原子を2個含有し、2つのうち1つの窒素原子が1つの水素原子と結合する飽和の7員-9員架橋ヘテロシクロアルキレンである。例えばジアザピシクロ [2.2.2] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタンジイル、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイル、ジアザピシクロ [3.3.1] ノナンジイルである。ある態様としてはジアザピシクロ [2.2.2] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタ-6-エンジイル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタ-2-エンジイル、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタンジイル、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイル、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタ-5-エンジイルであり、ある態様としてはジアザピシクロ [2.2.2] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタンジイル又はジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイルであり、ある態様としては、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイル又はジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルであり、ある態様としてはジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイルであり、ある態様としては、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルであり、ある態様としては2,5-ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイル、3,8-ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルあり、ある態様としては2,5-ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイルであり、ある態様としては、3,8-ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルである。

10

【 0 0 3 1 】

「架橋ピペラジニル」とは、環上の炭素原子に架橋構造を有しているピペラジニルであり、当該架橋構造は炭素原子により構成される。例えば、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタニル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタニル、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタニルである。ある態様としては、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタニルである。ある態様としては、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタニルである。ある態様としては、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタニルであり、ある態様としては2,5-ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタニル、3,8-ジアザピシクロ [3.2.1] オクタニルであり、ある態様としては2,5-ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタニルであり、ある態様としては3,8-ジアザピシクロ [3.2.1] オクタニルである。

20

【 0 0 3 2 】

「架橋ピペラジンジイル」とは、前記「架橋ピペラジニル」の環を構成する窒素原子がさらにもう一つの結合手を有する2価基である。例えば、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイル、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイル、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタンジイルである。ある態様としては、ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイルである。ある態様としては、ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルである。ある態様としては、ジアザピシクロ [3.1.1] ヘプタンジイルであり、ある態様としては2,5-ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイル、3,8-ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルであり、ある態様としては2,5-ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタンジイルであり、ある態様としては3,8-ジアザピシクロ [3.2.1] オクタンジイルである。

30

【 0 0 3 3 】

「スピロヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として窒素原子を1-2個含有し、スピロ原子を有する飽和の7員-9員のヘテロシクロ環基である。ある態様として、環構成原子として窒素原子を2個含有し、スピロ原子を有する飽和の7員-9員のヘテロシクロ環基である。例えば、ジアザスピロ [3.3] ヘプタニル、ジアザスピロ [3.4] オクタニル、ジアザスピロ [3.5] ノナニル、ジアザスピロ [4.4] ノナニルである。ある態様としては、2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタニルであり、ある態様としては、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタニルである。

40

【 0 0 3 4 】

「スピロヘテロシクロアルキレン」とは、前記「スピロヘテロシクロアルキル」のうち、環構成原子として2個の窒素原子を有し、当該2個の窒素原子がそれぞれ結合手を有する2価基である。例えば、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタンジイル、2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタンジイル、2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナンジイル、2,7-ジアザスピロ [4.4] ノナンジイルである。ある態様としては、2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタンジイルであり、ある態様

50

としては、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルである。また、「スピロヘテロシクロアルキレン」とは、前記「スピロヘテロシクロアルキル」のうち、環を構成する窒素原子又は炭素原子がさらにもう一つの結合手を有する2価基であってもよい。すなわち、「スピロヘテロシクロアルキレン」のある態様としては、窒素原子を1-2個含有する飽和の7員-9員のスピロヘテロシクロアルキレンであり、例えば、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンジイル、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンジイル、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナンジイル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタンジイル、2-アザスピロ[3.4]オクタンジイル、6-アザスピロ[3.4]オクタンジイル、2-アザスピロ[3.5]ノナンジイル、7-アザスピロ[3.5]ノナンジイル、2-アザスピロ[4.4]ノナンジイル、7-アザスピロ[4.4]ノナンジイルである。ある態様としては、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、ある態様としては、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルである。

10

【0035】

「ヘテロ環」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する芳香族複素環である。

【0036】

「5員ヘテロ環」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する5員ヘテロ環である。「5員ヘテロ環」のある態様としては、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環又はチアジアゾール環であり、ある態様としては、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環又はチアジアゾール環である。

20

【0037】

「6員ヘテロ環」とは、環構成原子として窒素原子を1-3個含有する6員ヘテロ環である。「6員ヘテロ環」のある態様としては、環構成原子として窒素原子を1-3個含有する6員ヘテロ環であり、ある態様としては、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環又はトリアジン環である。

【0038】

「5-6員ヘテロ環」とは、5員ヘテロ環又は6員ヘテロ環である。「5-6員ヘテロ環」のある態様としては、5員ヘテロ環であり、ある態様としては、6員ヘテロ環である。

30

【0039】

「ヘテロアリアル」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する5員-6員芳香族複素環基である。ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する5員環ヘテロアリアル又は環構成原子として窒素原子を1-3個含有する6員環ヘテロアリアルであり、ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する5員環ヘテロアリアルであり、ある態様としては、環構成原子として窒素原子を1-3個含有する6員環ヘテロアリアルであり、ある態様としては、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルであり、ある態様としては、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルであり、ある態様としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルである。

40

【0040】

「ヘテロアリーレン」とは、前記「ヘテロアリアル」のうち、当該環を構成する異なる二つの炭素原子及び/又は窒素原子が結合手を有する2価基である。「ヘテロアリーレン」のある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する5員環ヘテロアリーレン又は環構成原子として窒素原子を1-

50

3個含有する6員環ヘテロアリーレンであり、ある態様としては、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1-4個含有する5員環ヘテロアリーレンであり、ある態様としては、環構成原子として窒素原子を1-3個含有する6員環ヘテロアリーレンであり、ある態様としては、ピラゾールジイル、イミダゾールジイル、トリアゾールジイル、テトラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、チアジアゾールジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、ピリダジンジイル又はトリアジンジイルであり、ある態様としては、ピラゾールジイル、イミダゾールジイル、トリアゾールジイル、テトラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソキサゾールジイル、チアゾールジイル、イソチアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、チアジアゾールジイルであり、ある態様としては、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、ピリダジンジイル又はトリアジンジイルである。

10

【0041】

「4員～8員飽和複素環」とは、環構成原子として酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1～2個含有する4員～8員飽和複素環であって、部分的に不飽和結合が含まれていても良く、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよく、さらに、当該複素環に含まれる硫黄原子は酸化されていてもよい。ある態様としてはオキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、オキサゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソチオモルホリン、アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザスピロ[3.3]ヘプタン、アザスピロ[3.4]オクタン、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタン、又はジアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、ある態様としてはオキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソチオモルホリン、アザスピロ[3.3]ヘプタン、又はオキサアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、ある態様としてはアゼチジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、又はオキサアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、ある態様としてはアゼチジン又はテトラヒドロピランであり、ある態様としてはモルホリン又はオキサアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、ある態様としてはテトラヒドロピランである。

20

【0042】

「置換されていてもよいヘテロシクロアルキル」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン」において許容される置換基のある態様としては、C₁₋₃アルキル、-O(C₁₋₃アルキル)、C=O、ハロゲン、OH、であり、ある態様としては、C₁₋₃アルキル、-O(C₁₋₃アルキル)、ハロゲンであり、ある態様としては、-O(C₁₋₃アルキル)、ハロゲンであり、ある態様としては、C₁₋₃アルキルであり、ある態様としてはOHであり、ある態様としてはFであり、ある態様としては、メチルであり、ある態様としては、エチルである。

30

【0043】

「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」、「置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン」において許容される置換基のある態様としては、C₁₋₃アルキル、-O(C₁₋₃アルキル)、C=O、ハロゲン、OH、であり、ある態様としては、C₁₋₃アルキル、-O(C₁₋₃アルキル)、ハロゲンであり、ある態様としては、-O(C₁₋₃アルキル)、ハロゲンであり、ある態様としては、C₁₋₃アルキルであり、ある態様としてはOHであり、ある態様としてはFであり、ある態様としては、メチルであり、ある態様としては、エチルである。

40

【0044】

「置換されていてもよいヘテロアリーレン」、「置換されていてもよいフェニレン」、「置換されていてもよいヘテロアリール」において許容される置換基のある態様としては、C₁₋₃アルキル、-O(C₁₋₃アルキル)、ハロゲン、OH、であり、ある態様としては、C₁₋₃アルキル、-O(C₁₋₃アルキル)、ハロゲンであり、ある態様としては、C₁₋₃アルキルであり、ある態様としては、メチルであり、ある態様としては、エチルであり、ある態様として

50

は、ハロゲンであり、ある態様としては、Fである。

【0045】

「置換されていてもよいオキサゾリル」において許容される置換基のある態様としては、C₁₋₃アルキルであり、ある態様としてはメチル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチルであり、ある態様としてはイソプロピルである。

【0046】

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br及びIを意味する。ある態様としてはF、Cl又はBrであり、ある態様としてはF又はClであり、ある態様としてはF又はBrであり、ある態様としてはFであり、ある態様としてはClであり、ある態様としてはBrである。

【0047】

「EUB」とは、E3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。ある態様としては、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。ある態様としてはセレブロンに結合能を有する基である。当業者であれば、以下の文献を参照することにより理解することができるが、これらに限定されるものではない。

[文献]

Current Research in Chemical Biology., 2022, 2, 100020

Front. Chem., 2021, 9, 707317

J. Am. Chem. Soc., 2021, 143, 5141

Signal Transduct. Target. Ther., 2020, 5, 129

Nat. Cham. Biol., 2019, 15(7), 737

Communications Biology., 2020, 3, 140

Sci. Rep., 2020, 10(1), 15543

ACS Cham. Biol., 2019, 14, 2430

Cell Chem. Biol., 2021, 28(4), 559

J. Am. Chem. Soc., 2022, 144, 701

ACS Cham. Biol., 2019, 14, 2822

【0048】

「GDB」とは、G12D変異KRASタンパクに結合能を有する基であり、以下の文献に記載されている実施例化合物に限定される。

[文献]

国際公開第2021/041671号

国際公開第2021/106231号

国際公開第2021/107160号

国際公開第2022/002102号

国際公開第2022/105855号

国際公開第2022/161443号

国際公開第2022/171013号

国際公開第2022/171147号

国際公開第2022/184178号

国際公開第2022/187528号

国際公開第2022/194066号

国際公開第2022/199586号

国際公開第2022/246092号

国際公開第2022/266069号

【0049】

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

【0050】

10

20

30

40

50

「G12D変異KRAS」とは、上記「G12D変異」を有するKRASを示す。

【0051】

「膵臓癌」とは、膵臓にできる悪性の腫瘍である。例えば膵管癌及び膵管腺癌であり、ある態様としては膵管癌であり、ある態様としては膵管腺癌である。さらにある態様としては転移性膵臓癌であり、ある態様としては局所進行性膵臓癌であり、ある態様としては再発又は難治性の膵臓癌であり、ある態様としては未治療及び/又は治療歴のある患者の膵臓癌である。

【0052】

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

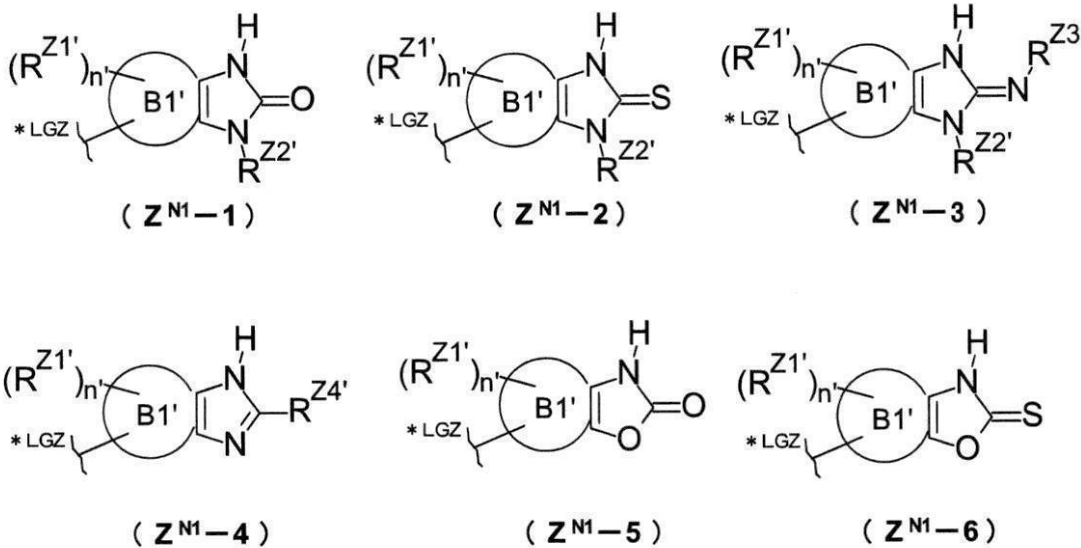
10

【0053】

「Z^{N1}」とは以下の式(Z^{N1}-1)乃至(Z^{N1}-15)からなる群から選択される1の基である(*LGZはLG^Z又はLinkerとの結合部を示し、R^{Z1}は、同一又は互いに異なって、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン、シアノ、-OH、-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-S-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-NH-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)又は-N-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)₂であり、n'は、0-2の整数であり、R^{Z2}、R^{Z3}及びR^{Z4}は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、環B1'は、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、ここで、R¹及び-*LGNは環B1'を構成する炭素原子と結合を形成する。)

20

【化18-1】

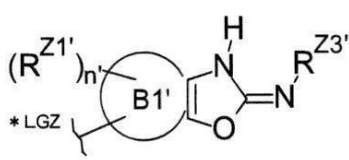
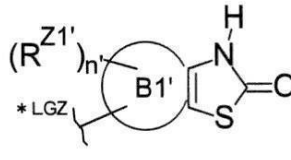
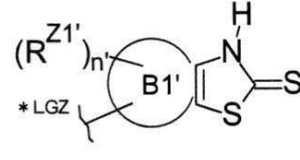
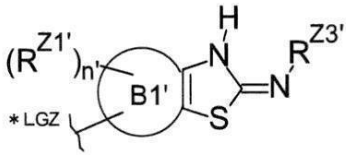
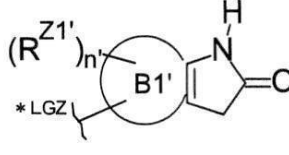
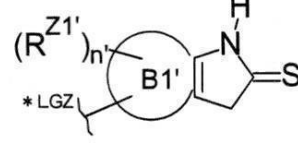


30

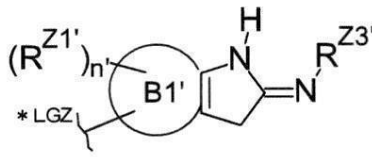
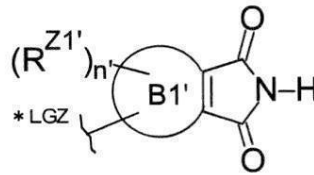
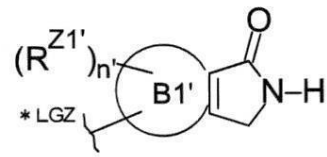
40

50

【化 1 8 - 2】

(Z^M-7)(Z^M-8)(Z^M-9)(Z^M-10)(Z^M-11)(Z^M-12)

【化 1 8 - 3】

(Z^M-13)(Z^M-14)(Z^M-15)

【0054】

「Z^{N2}」とは以下の式(Z^{N2}-1)乃至(Z^{N2}-15)からなる群から選択される1の基である(*LGZはLGZ又はLinkerとの結合部を示し、R^{Z1}は、同一又は互いに異なって、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン、シアノ、-OH、-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-S-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-NH-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)又は-N-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)₂であり、n'は、0-2の整数であり、R^{Z2}及びR^{Z3}は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、環B1'は、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、ここで、R¹及び-*LG^Nは環B1'を構成する炭素原子と結合を形成する。)

10

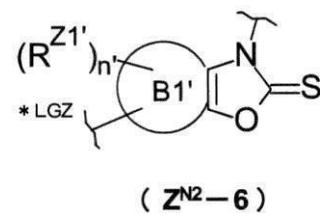
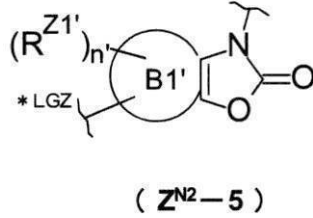
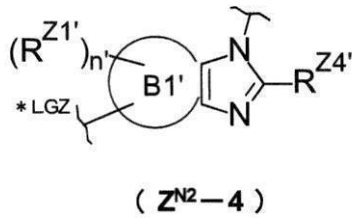
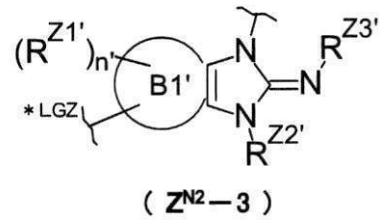
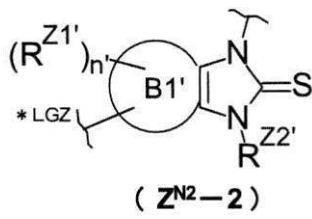
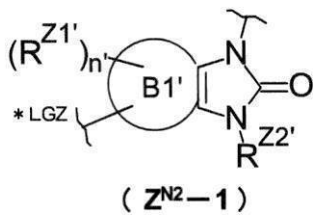
20

30

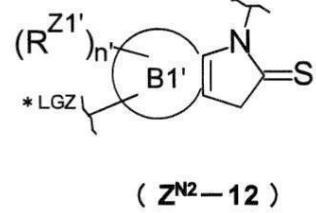
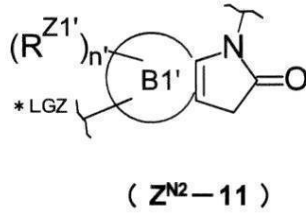
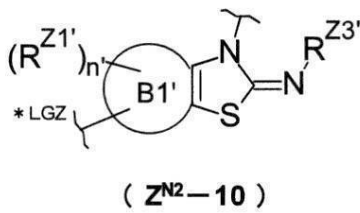
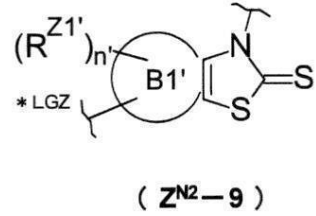
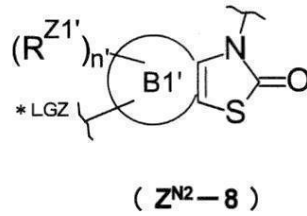
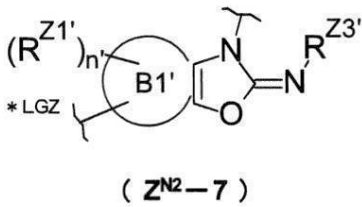
40

50

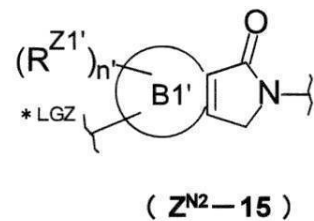
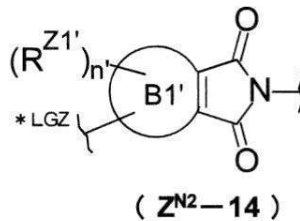
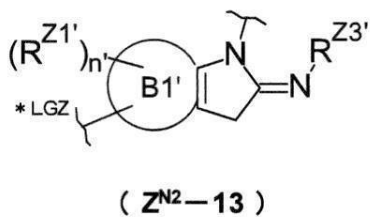
【化19-1】



【化19-2】



【化19-3】



【0055】

「Z^C」とは以下の式(Z^C-16)乃至(Z^C-27)からなる群から選択される1の基である(*LGZはLG^Z又はLinkerとの結合部を示し、R^{Z1'}が、同一又は互いに異なって、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン、シアノ、-OH、-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-S-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)、-NH-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)又は-N-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)₂であり、n'が、0-2の整数であ

10

20

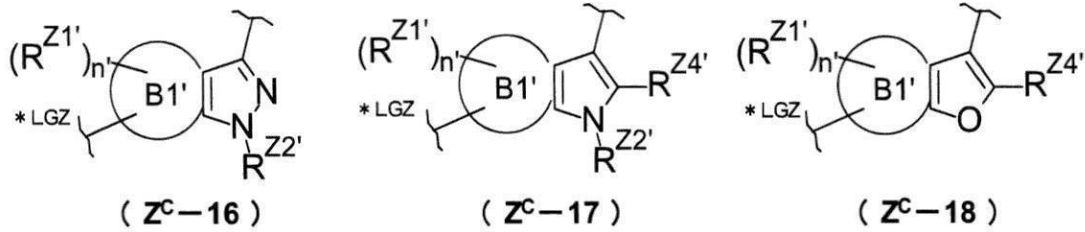
30

40

50

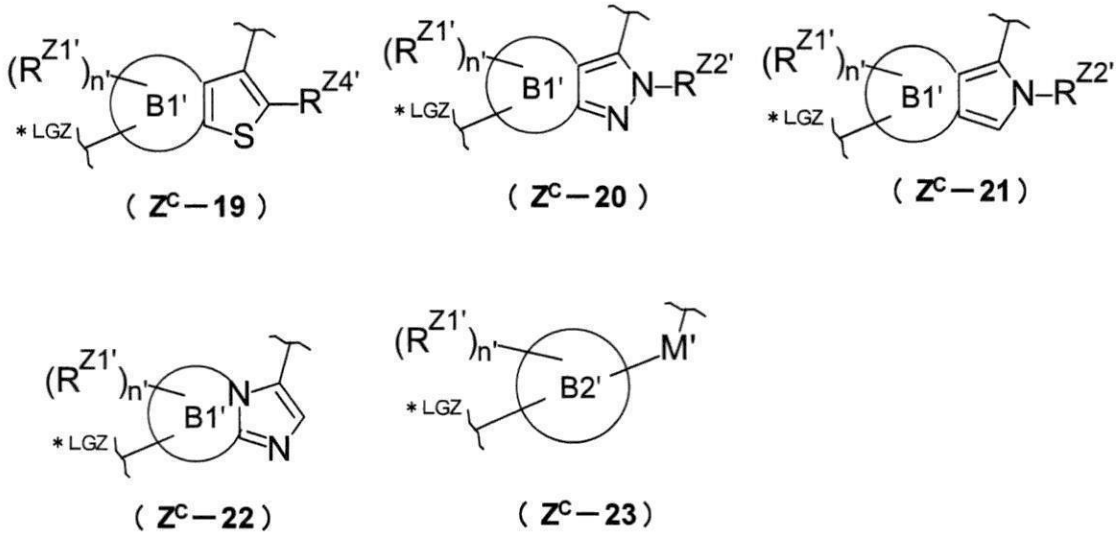
り、 R^{Z2} 、 R^{Z4} 及び R^{Z5} は、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、 M' が、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^M)$ -又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、 R^M が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、環 $B2'$ は、ベンゼン環又は5-6員ヘテロ環であり、ここで、 R^{Z1} 及び $-*LGZ$ は環 $B1'$ を構成する炭素原子と結合を形成し、 M' 、 R^1 及び $-*LGZ$ は環 $B2'$ を構成する炭素原子と結合を形成する。)。

【化20-1】



10

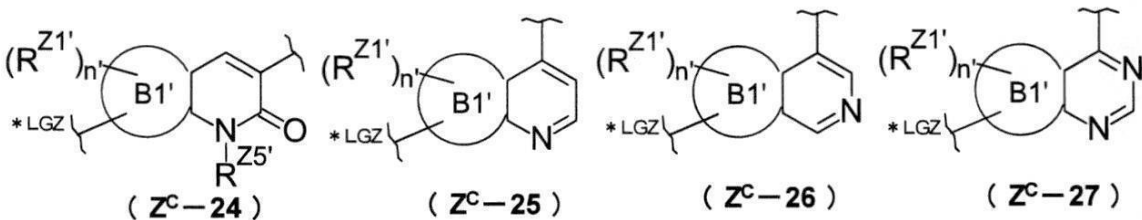
【化20-2】



20

30

【化20-3】



40

【0056】

本発明における式 (I) の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

(1-1) Aが、 CR^A 又はNであり、

R^A が、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又はシアノである化合物又はその塩。

(1-2) Aが、CH又はNである、化合物又はその塩。

(1-3) Aが、CHである、化合物又はその塩。

(1-4) Aが、Nである、化合物又はその塩。

(2-1) Qが、 CR^Q 又はNであり、

50

R^Q が、H、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又はビニルである、化合物又はその塩。

(2-2) Q が、 CR^Q であり、

R^Q が、 C_{3-6} シクロアルキルである、化合物又はその塩。

(2-3) Q が、 CR^Q であり、

R^Q が、シクロプロピルである、化合物又はその塩。

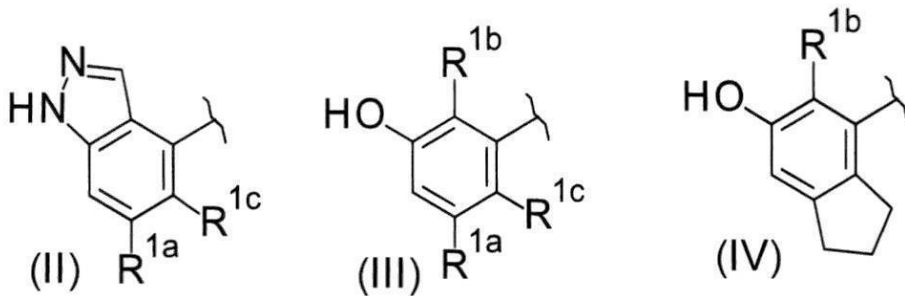
(3-1) E が、CH又はNである、化合物又はその塩。

(3-2) E が、CHである、化合物又はその塩。

【0057】

(4-1) R^1 が、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチル、又は、下記式(II)、式(III)及び式(IV)からなる群から選択される1の基であり、

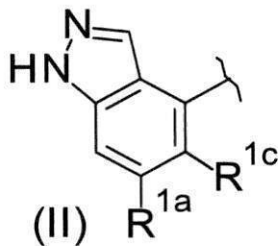
【化21】



R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ビニル又はハロゲンである、化合物又はその塩。

(4-2) R^1 が、下記式(II)であり、

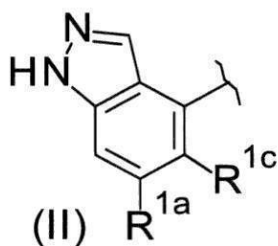
【化22】



R^{1a} 及び R^{1c} が、同一又は互いに異なって、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンである、化合物又はその塩。

(4-3) R^1 が、下記式(II)であり、

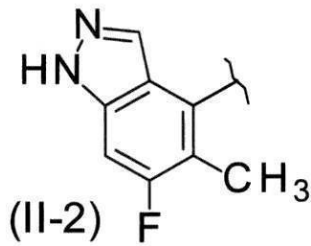
【化23】



R^{1a} が、ハロゲンであり、 R^{1c} が、 C_{1-3} アルキルである化合物又はその塩。

(4-4) R^1 が、下記式(II-2)である、化合物又はその塩。

【化24】



10

【0058】

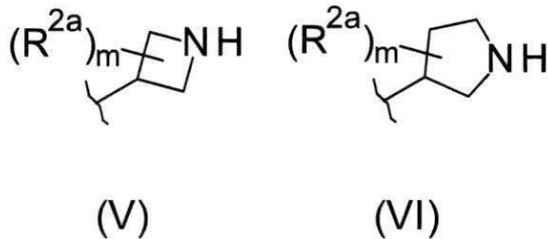
(5-1) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又は W であり、

V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、

R^{V1} が、 H 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

V^2 が、下記式(V)若しくは式(VI)であり、

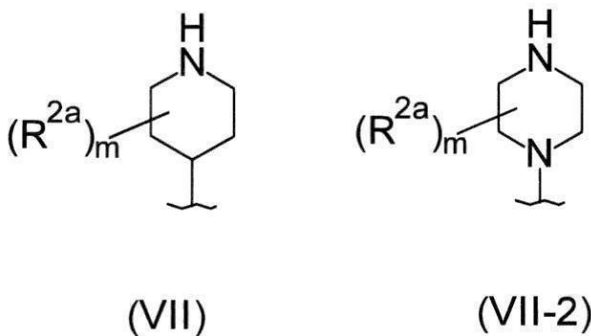
【化25】



20

W が、下記式(VII)、(VII-2)若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、

【化26】



30

R^{2a} が、同一又は互いに異なって OH 、 OCH_3 、 F 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであって、当該 R^{2a} は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、式(VII)で示されるピペリジン環及び式(VII-2)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

m が、0-2の整数である、化合物又はその塩。

(5-2) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又は W であり、

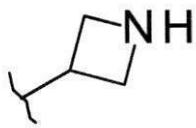
V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、

R^{V1} が、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン及び $-OH$ からなる群から選択される1の基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

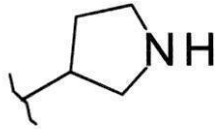
V^2 が、下記式(V-2)又は(VI-2)であり、

50

【化 2 7】



(V-2)

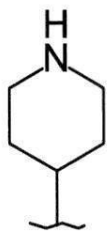


(VI-2)

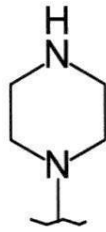
Wが、下記式 (VII-3)、(VII-4)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)及び(XIV) からなる群から選択される1の基である、化合物又はその塩。

10

【化 2 8】



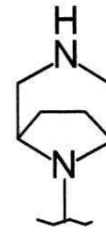
(VII-3)



(VII-4)

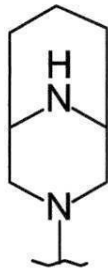


(VIII)

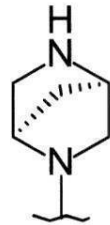


(IX)

20



(X)



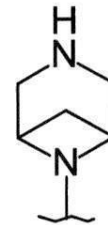
(XI)



(XII)



(XIII)

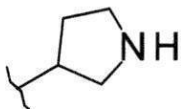


(XIV)

30

(5-3) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、 C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式 (VI-2)であり、

【化 2 9】



(VI-2)

40

Wが、下記式 (XII)である、化合物又はその塩。

50

【化 3 0】

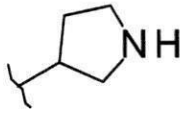


(XII)

10

(5 - 4) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、 $-O-$ 又は $-N(CH_3)-$ であり、
 V^2 が、下記式 (VI-2)であり、

【化 3 1】



(VI-2)

20

Wが、下記式 (XII)である、化合物又はその塩。

【化 3 2】

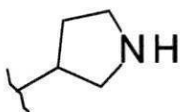


(XII)

30

(5 - 5) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、 $-O-$ であり、
 V^2 が、下記式 (VI-2)であり、

【化 3 3】



(VI-2)

40

Wが、下記式 (XII)である、化合物又はその塩。

50

【化 3 4】

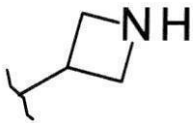


(XII)

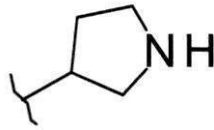
10

(5 - 6) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン及び $-\text{OH}$ からなる群から選択される1の基で置換
 されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式 (V-2) 又は (VI-2) であり、

【化 3 5】



(V-2)

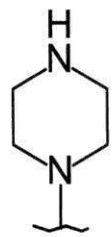


(VI-2)

20

Wが、下記式 (VII-4)、 (XI) 及び (XII) からなる群から選択される1の基である、化合物
 又はその塩。

【化 3 6】



(VII-4)



(XI)



(XII)

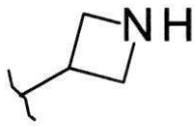
30

(5 - 6 2) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、 C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式 (V-2) 又は (VI-2) であり、

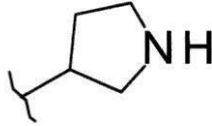
40

50

【化 3 7】



(V-2)

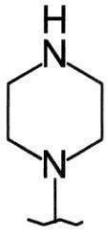


(VI-2)

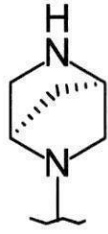
Wが、下記式 (VII-4)、(XI)及び(XII)からなる群から選択される1の基である、化合物又はその塩。

10

【化 3 8】



(VII-4)



(XI)

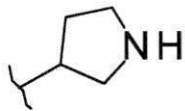


(XII)

20

(5-7) R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、 $-O-$ 又は $-N(CH_3)-$ であり、
 V^2 が、下記式 (VI-2)であり、

【化 3 9】

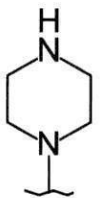


(VI-2)

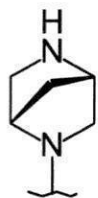
30

Wが、下記式 (VII-4)又は(XII)である、化合物又はその塩。

【化 4 0】



(VII-4)



(XII)

40

【0059】

(6-1) R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換されていてもよいヘテロアールである、化合物又はその塩。

(6-2) R^3 が、 $-O-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 及びヘテ

50

ロシクロアルキルからなる群から選択される 1 の基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである、化合物又はその塩。

(6 - 3) R³ が、-O(C₁₋₆ アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される 1 の基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルである、化合物又はその塩。

(6 - 4) R³ が、-OCH₃ 若しくはテトラヒドロフラニルで置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルである、化合物又はその塩。

(6 - 5) R³ が、-OCH₃ で置換されていてもよい n-プロピル、又はテトラヒドロピラニルである、化合物又はその塩。

【0060】

(7 - 1) X が、結合、-CH₂-、-O-、-S-、又は-NR^{4X}-であり、R^{4X} が、H 又は置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルである、化合物又はその塩。

(7 - 2) X が、-O-又は-NR^{4X}-であり、R^{4X} が、C₁₋₃ アルキルである、化合物又はその塩。

(7 - 3) X が、-O-である、化合物又はその塩。

【0061】

(8 - 1) Y¹ が、-O-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-^{*Y²}、-S-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-^{*Y²}、-SO₂-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-^{*Y²}、-NR^Y-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-^{*Y²}、-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-O-^{*Y²}、-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-S-^{*Y²}、-(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-SO₂-^{*Y²} 又は -(置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン)-NR^Y-^{*Y²} であり (^{*Y²} は Y² との結合部を示す。)、

R^Y が、H 又は置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルである、化合物又はその塩。

(8 - 2) Y¹ が、-O-(C₁₋₃ アルキレン)-^{*Y²} 又は -(C₁₋₃ アルキレン)-O-^{*Y²} である (^{*Y²} は Y² との結合部を示す。)、化合物又はその塩。

(8 - 3) Y¹ が、-O-(C₁₋₃ アルキレン)-^{*Y²} である (^{*Y²} は Y² との結合部を示す。)、化合物又はその塩。

(8 - 4) Y¹ が、-O-(メチレン)-^{*Y²} である (^{*Y²} は Y² との結合部を示す。)、化合物又はその塩。

【0062】

(9 - 1) Y² が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンである、化合物又はその塩。

(9 - 2) Y² が、フェニレン又はピリジンジイルである、化合物又はその塩。

(9 - 3) Y² が、フッ素で置換されていてもよいフェニレンである、化合物又はその塩。

(9 - 4) Y² が、フェニレンである、化合物又はその塩。

(9 - 5) Y² が、置換されていてもよいフェニレン又はピリジンジイルである、化合物又はその塩。

【0063】

(10 - 1) Linker が、Y² と EUB を化学的に結合する基である、化合物又はその塩。

(10 - 2) Linker が、-(L¹-L²-L³-L⁴)-であり、

L¹、L²、L³ 及び L⁴ が、同一又は互いに異なって、結合、C=O、-O-、-S-、-SO₂-、-NR^L-、アセチレン-1,2-ジイル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、窒素原子を 1-2 個含有する飽和の 7 員-9 員のスピロヘテロシクロアルキレン、窒素原子を 2 個含有する飽和の 7 員-9 員の架橋ヘテロシクロアルキレン及び置換されていてもよい C₁₋₆ アルキレンからなる群から選択される 1 の基であり、

R^L が、H 又は C₁₋₆ アルキルである、化合物又はその塩。

(10 - 3) Linker が、-(L¹-L²-L³-L⁴)-であり、

L¹ が、C=O であり、

L² が、C₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、C₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、C₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイ

10

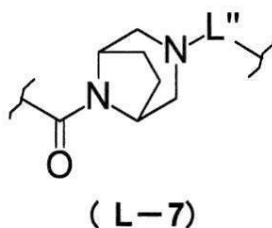
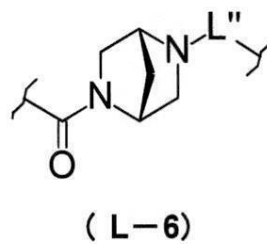
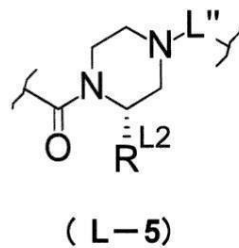
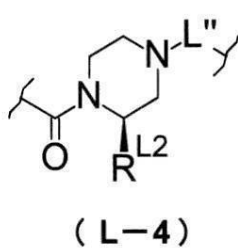
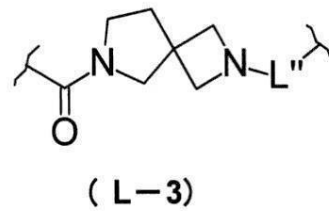
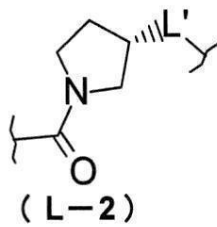
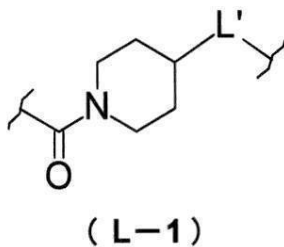
20

30

40

50

ル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、
 L^3 が、結合、 $-N(R^{L^3})-$ 、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、
 L^4 が、結合、 $-N(R^{L^4})-$ 、 $-O-$ 又は C_{1-3} アルキレンであり、
 R^{L^3} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、
 R^{L^4} が、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物又はその塩。
 (10-3) Linker が、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、
 L^1 が、 $C=O$ であり、
 L^2 が、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、
 L^3 が、結合、 $-N(R^{L^3})-$ 、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、
 L^4 が、結合、 $-N(R^{L^4})-$ 、 $-O-$ 、ピペラジンジイル又は C_{1-3} アルキレンであり、
 R^{L^3} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、
 R^{L^4} が、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物又はその塩。
 (10-4) Linker が、下記式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、(L-6)及び(L-7)からなる群から選択される1の基であり、
 ここで、当該式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、(L-6)及び(L-7)中の $C=O$ は Y^2 と結合を形成しており、
 【化41】



L' が、 $-O-$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン)- $NH-$ 、 $-N(CH_3)(C_{1-3}$ アルキレン)-、ピペラジンジイル又は $-(C_{1-3}$ アルキレン)-ピペラジンジイルであり、
 L'' が、結合、 C_{1-3} アルキレン、又は $-(C_{1-3}$ アルキレン)- $O-$ であり、
 R^{L^2} が、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物又はその塩。
 (10-5) Linker が、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、
 L^1 が、 $C=O$ であり、

10

20

30

40

50

L^2 が、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、

L^3 が、結合、 $-N(R^{L^3})-$ 、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、

L^4 が、結合、 $-N(R^{L^4})-$ 、 $-O-$ 又は C_{1-3} アルキレンであり、

R^{L^3} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、

R^{L^4} が、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物又はその塩。

(10-5) Linker が、 $-(L^1-L^2-L^3-L^4)-$ であり、

L^1 が、 $C=O$ であり、

L^2 が、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、

L^3 が、結合、 $-N(R^{L^3})-$ 、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、

L^4 が、結合、 $-N(R^{L^4})-$ 、 $-O-$ 、ピペラジンジイル又は C_{1-3} アルキレンであり、

R^{L^3} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、

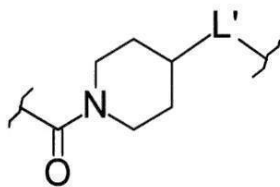
R^{L^4} が、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物又はその塩。

(10-6)

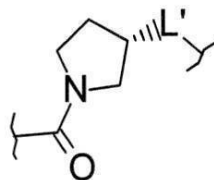
Linker が、下記式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)及び(L-7)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)及び(L-7)中の $C=O$ は Y^2 と結合を形成しており、

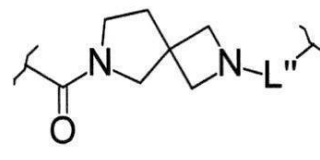
【化42】



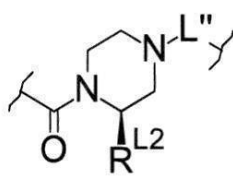
(L-1)



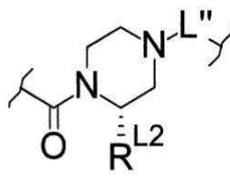
(L-2)



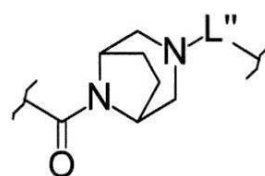
(L-3)



(L-4)



(L-5)



(L-7)

L' が、 $-O-$ 、 $-(C_{1-3}$ アルキレン)- $NH-$ 、 $-N(CH_3)(C_{1-3}$ アルキレン)-、ピペラジンジイル又は $-(C_{1-3}$ アルキレン)-ピペラジンジイルであり、

L'' が、結合、 C_{1-3} アルキレン、又は $-(C_{1-3}$ アルキレン)- $O-$ であり、

R^{L^2} が、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物又はその塩。

(10-7) Linker が、下記式(L-5A)又は(L-7A)である、化合物又はその塩。

10

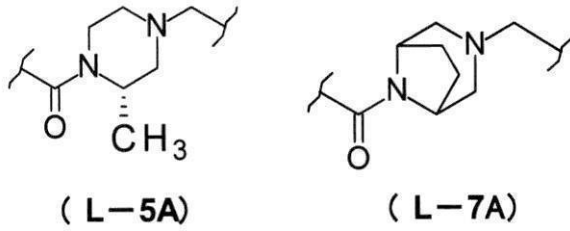
20

30

40

50

【化43】



10

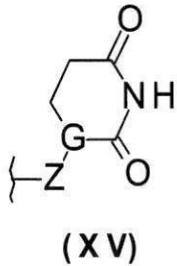
【0064】

(11-1) EUB が、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である、化合物又はその塩。

(11-2) EUB が、セレブロンに結合能を有する基である、化合物又はその塩。

(11-3) EUB が、下記式(XV)であり、

【化44】



20

Gが、CR^G又はNであり、

R^Gが、H又はC₁₋₆アルキルであり、

Zが、下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

30

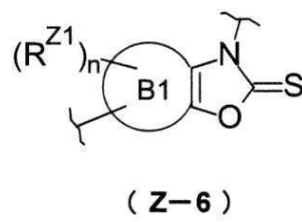
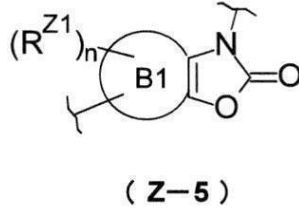
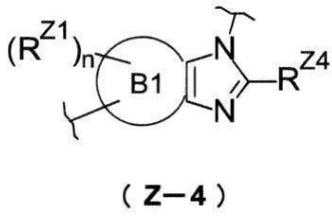
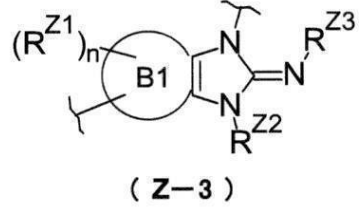
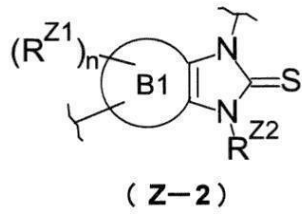
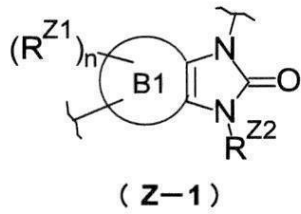
ここで、当該式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、

ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

40

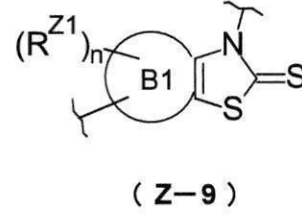
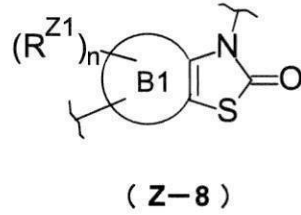
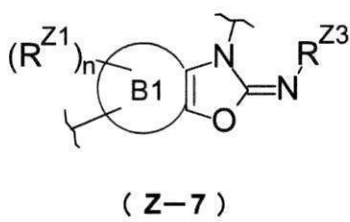
50

【化 4 5 - 1】

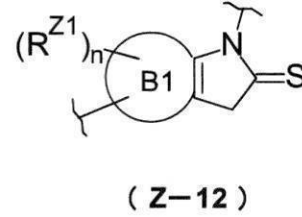
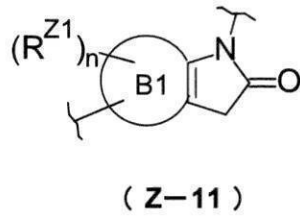
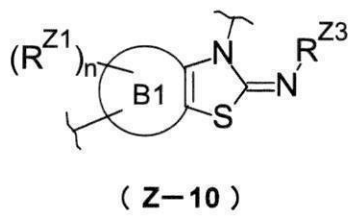


10

【化 4 5 - 2】



20

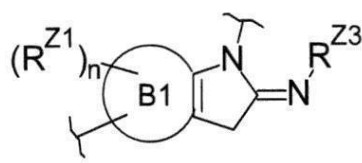


30

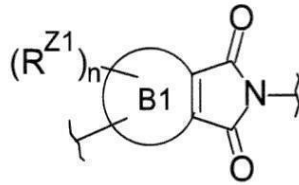
40

50

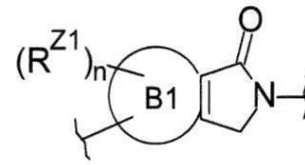
【化45-3】



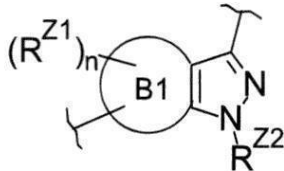
(Z-13)



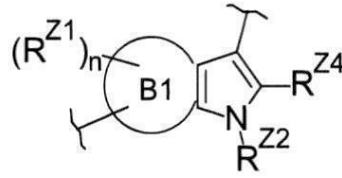
(Z-14)



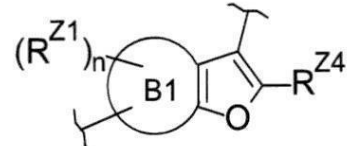
(Z-15)



(Z-16)

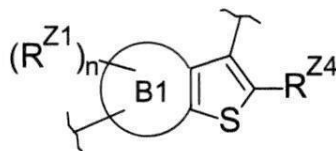


(Z-17)

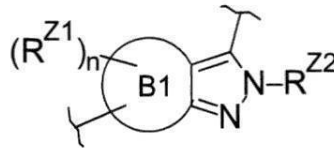


(Z-18)

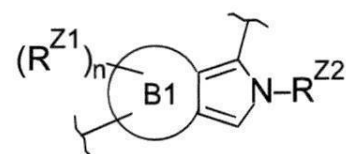
【化45-4】



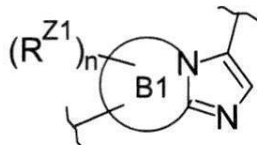
(Z-19)



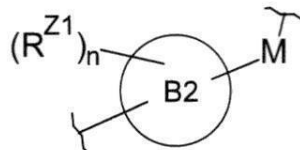
(Z-20)



(Z-21)



(Z-22)



(Z-23)

R^{Z1} が、同一又は互いに異なって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-NH-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は $-N-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)₂であり、

n が、0-2の整数であり、

R^{Z2} 、 R^{Z3} 及び R^{Z4} が、同一又は互いに異なって、 H 又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

M が、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^M)-$ 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、

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

環 $B1$ が、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、

ここで、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B1$ を構成する炭素原子と結合を形成し、

環 $B2$ が、ベンゼン環又は5-6員ヘテロ環であり、

ここで、 M 、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B2$ を構成する炭素原子と結合を形成する、化合物又はその塩。

(11-3 2) EUB が、セレブロンに結合能を有する基であって、当該セレブロンに結

10

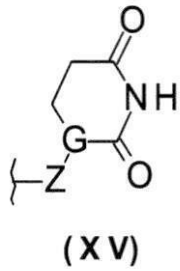
20

30

40

50

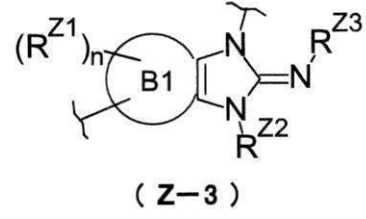
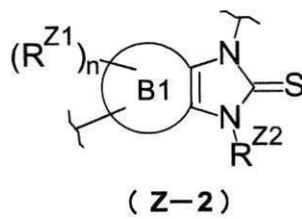
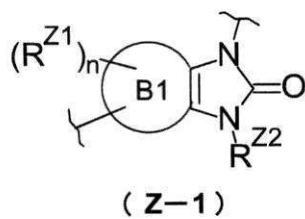
合能を有する基が下記式(XV)であり、
【化46】



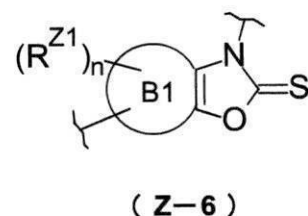
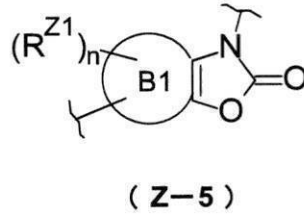
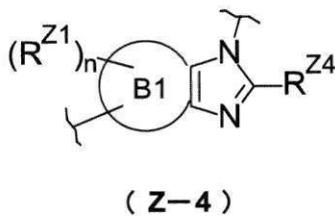
10

Gが、CR^G又はNであり、
R^Gが、H又はC₁₋₆アルキルであり、
Zが、下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、
(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、
(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1
の基であり、
ここで、当該式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)
)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、
(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2は L
inker と結合を形成しており、
ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-
21)、(Z-22)、及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、
【化47-1】

20



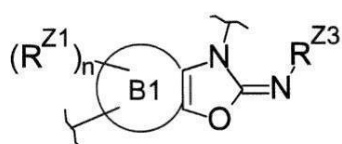
30



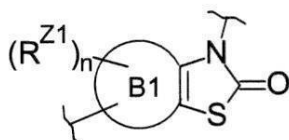
40

50

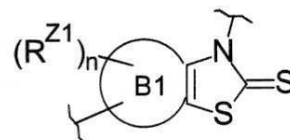
【化 4 7 - 2】



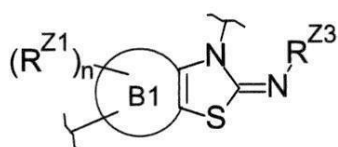
(Z-7)



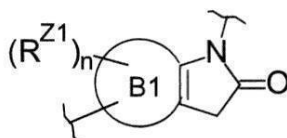
(Z-8)



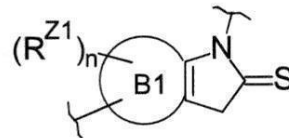
(Z-9)



(Z-10)

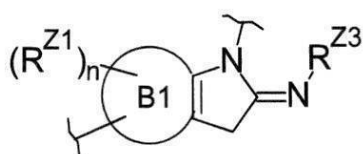


(Z-11)

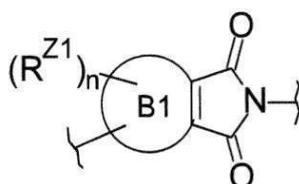


(Z-12)

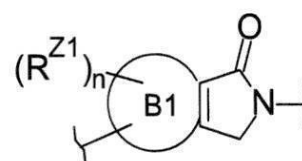
【化 4 7 - 3】



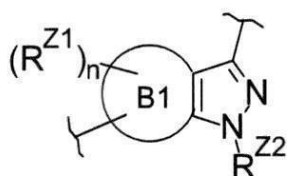
(Z-13)



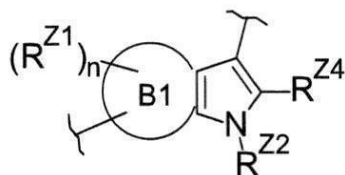
(Z-14)



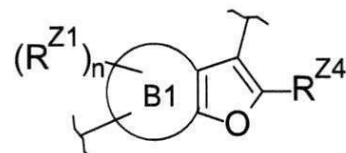
(Z-15)



(Z-16)

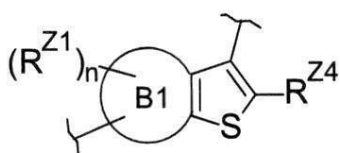


(Z-17)

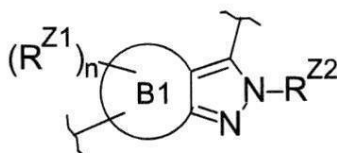


(Z-18)

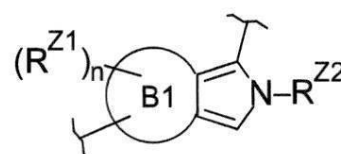
【化 4 7 - 4】



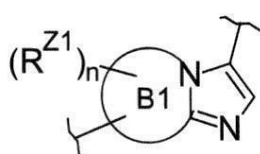
(Z-19)



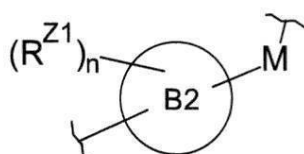
(Z-20)



(Z-21)



(Z-22)



(Z-23)

10

20

30

40

50

R^{Z1} が、同一又は互いに異なって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-NH-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は $-N-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)₂であり、

n が、0-2の整数であり、

R^{Z2} 、 R^{Z3} 及び R^{Z4} が、同一又は互いに異なって、 H 又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

M が、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^M)-$ 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、

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

環B1が、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、

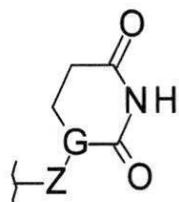
ここで、 R^{Z1} 及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、

環B2が、ベンゼン環又は5-6員ヘテロ環であり、

ここで、 M 、 R^{Z1} 及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する、化合物又はその塩。

(11-4) EUB が、下記式(XV)であり、

【化48】



(XV)

G が、 CH 又は N であり、

Z が、下記式(Z-1)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2はLinkerと結合を形成しており、

ただし、 G が N の場合は、 Z は、式(Z-16)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

10

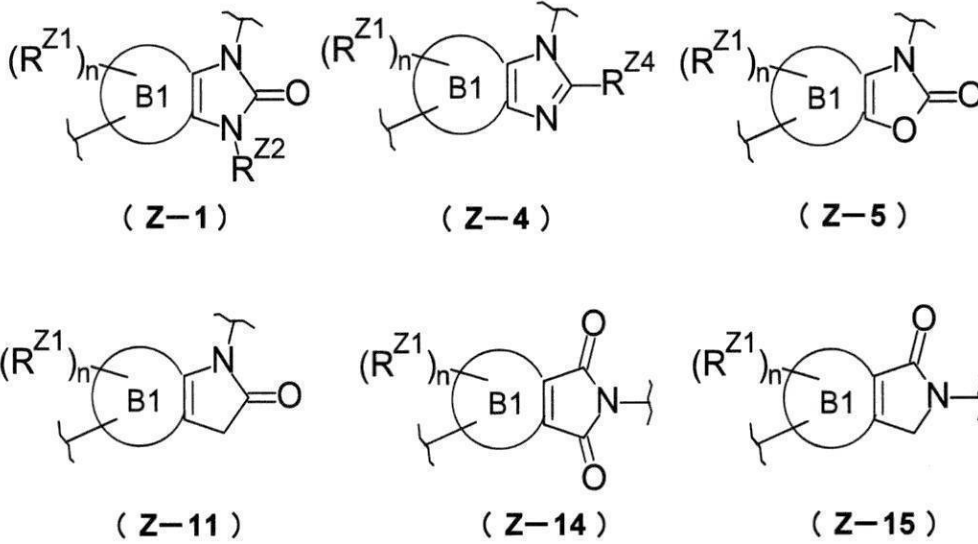
20

30

40

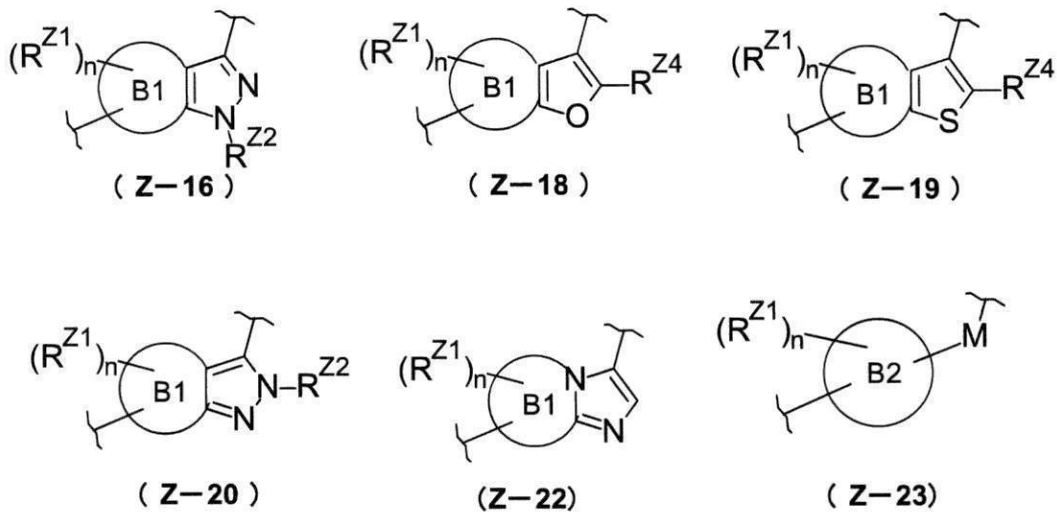
50

【化 4 9 - 1】



10

【化 4 9 - 2】



20

30

R^{Z1}が、C₁₋₆アルキル又はハロゲンであり、

nが、0又は1の整数であり、

R^{Z2}及びR^{Z4}が、同一又は互いに異なって、H又はC₁₋₆アルキルであり、

Mが、結合又はC₁₋₃アルキレンであり、

環B1が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、R^{Z1}及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、

環B2が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

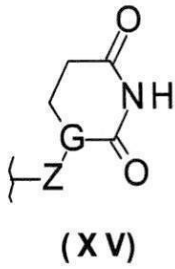
ここで、M、R^{Z1}及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する、化合物又はその塩。

40

(11-5) EUB が、下記式(XV)であり、

50

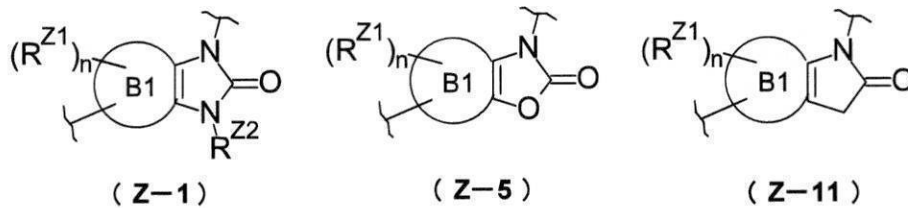
【化50】



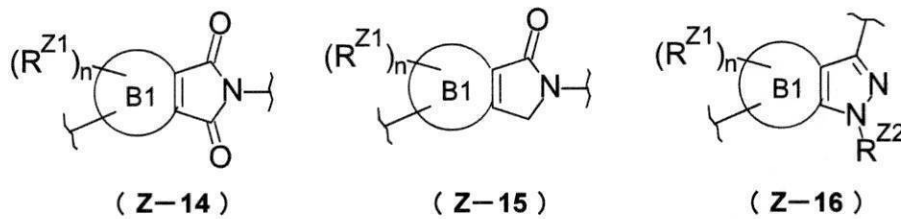
10

Gが、CH又はNであり、
 Zが、下記式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、
 ここで、当該式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、
 ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

【化51-1】

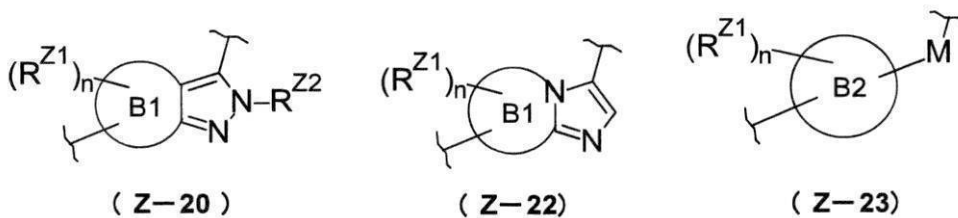


20



30

【化51-2】



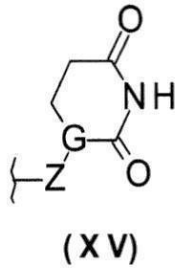
40

R^{Z1}が、C₁₋₃アルキル又はハロゲンであり、
 nが、0-1の整数であり、
 R^{Z2}が、C₁₋₃アルキルであり、
 Mが、結合又はC₁₋₃アルキレンであり、
 環B1が、ベンゼン環又はピリジン環であり、
 ここで、R^{Z1}及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、

50

環B2が、ベンゼン環又はピリジン環であり、
ここで、M、 R^{Z1} 及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する、化合物又はその塩。

(11-6) EUB が、下記式(XV)であり、
【化52】



10

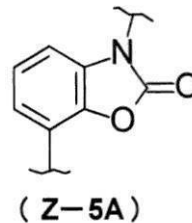
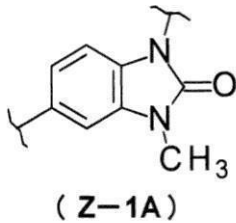
Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1A)、(Z-1B)、(Z-5A)、(Z-5B)、(Z-14A)、(Z-14B)、(Z-14C)、(Z-15A)、(Z-16A)、(Z-16B)、(Z-16C)、(Z-16D)、(Z-20A)、(Z-22A)、(Z-23A)、(Z-23B)、(Z-23C)、(Z-23D)、(Z-23E)及び(Z-23F)からなる群から選択される1の基であり、

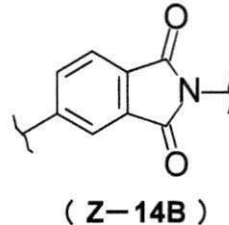
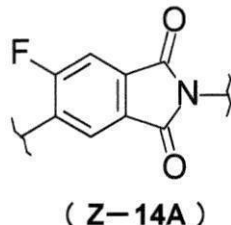
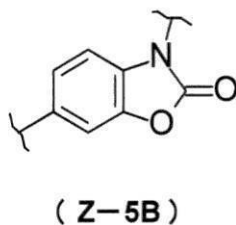
ここで、当該式(Z-1A)、(Z-1B)、(Z-5A)、(Z-5B)、(Z-14A)、(Z-14B)、(Z-14C)、(Z-15A)、(Z-16A)、(Z-16B)、(Z-16C)、(Z-16D)、(Z-20A)、(Z-22A)、(Z-23A)、(Z-23B)、(Z-23C)、(Z-23D)、(Z-23E)及び(Z-23F)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成しており、
ただし、GがNの場合、Zは(Z-16A)、(Z-16B)、(Z-16C)、(Z-16D)、(Z-20A)、(Z-22A)、(Z-23A)、(Z-23B)、(Z-23C)、(Z-23D)、(Z-23E)及び(Z-23F)からなる群から選択される1の基である、化合物又はその塩。

20

【化53-1】



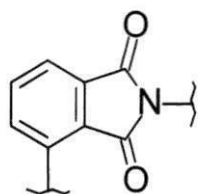
30



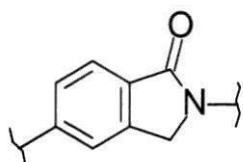
40

50

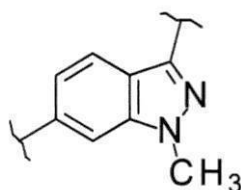
【化 5 3 - 2】



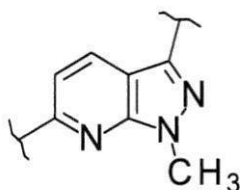
(Z-14C)



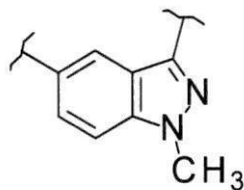
(Z-15A)



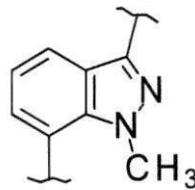
(Z-16A)



(Z-16B)



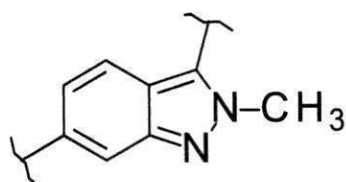
(Z-16C)



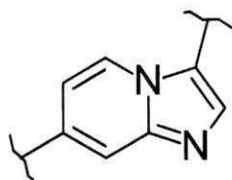
(Z-16D)

10

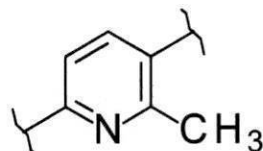
【化 5 3 - 3】



(Z-20A)

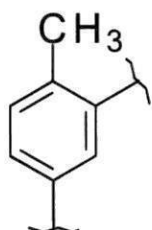


(Z-22A)

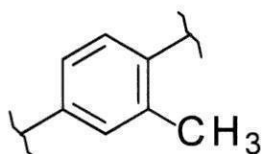


(Z-23A)

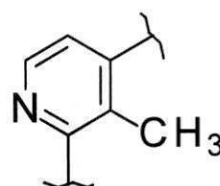
20



(Z-23B)

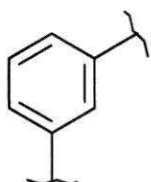


(Z-23C)

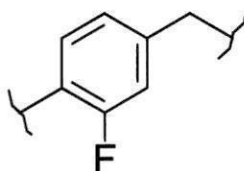


(Z-23D)

30



(Z-23E)



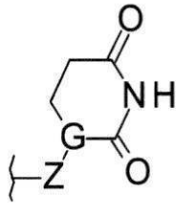
(Z-23F)

40

(11 - 7) EUB が、下記式(XV)であり、

50

【化 5 4】



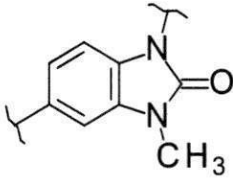
(XV)

Gが、CHであり、

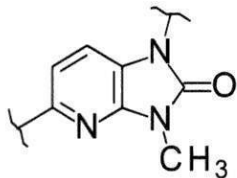
Zが、下記式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)及び(Z-1 5 A)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)及び(Z-1 5 A)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成する、化合物又はその塩。

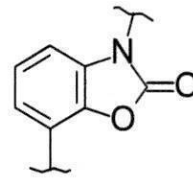
【化 5 5 - 1】



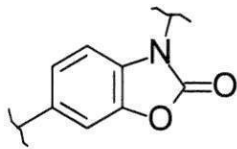
(Z-1A)



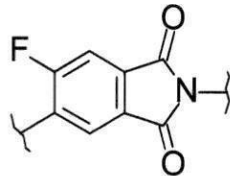
(Z-1B)



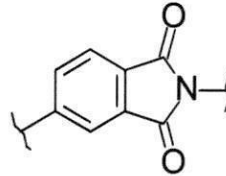
(Z-5A)



(Z-5B)

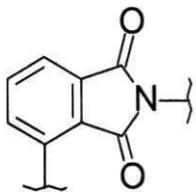


(Z-14A)

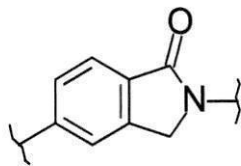


(Z-14B)

【化 5 5 - 2】



(Z-14C)



(Z-15A)

(11-8) EUB が、下記式(XV)であり、

10

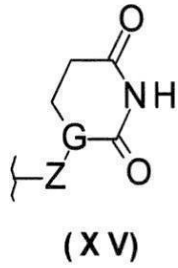
20

30

40

50

【化 5 6】



10

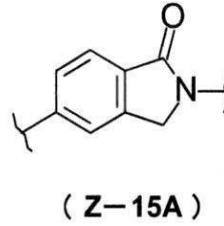
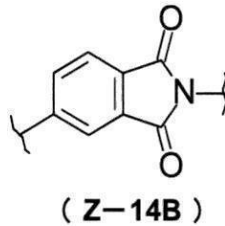
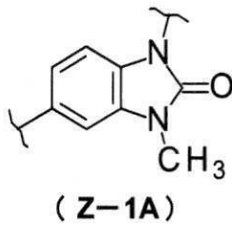
Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)及び(Z-2 2 A)からなる群から選択される1の基であり、

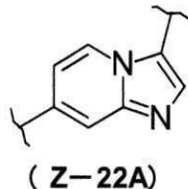
ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)及び(Z-2 2 A)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成し、

ただし、GがNの場合、Zは (Z-1 6 A) 又は(Z-2 2 A)である、化合物又はその塩。

【化 5 7】



20

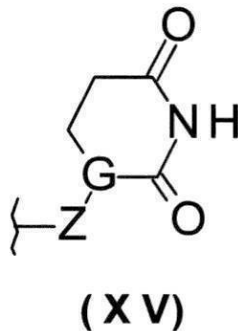


30

(1 1 - 9)

EUB が、下記式(XV)であり、

【化 5 8】



40

Gが、CR^G又はNであり、

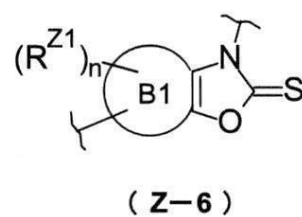
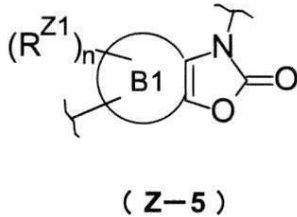
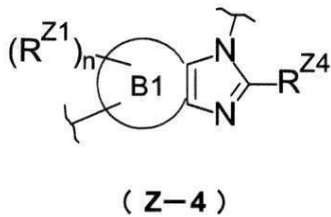
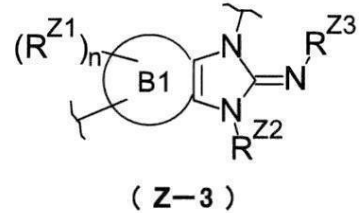
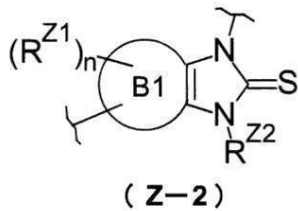
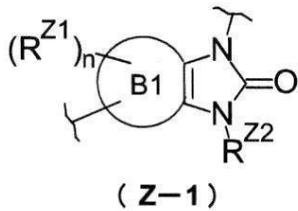
R^Gが、H又はC₁₋₆アルキルであり、

Zが、下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、(Z-23)、(Z-24)、(Z-25)、(Z-

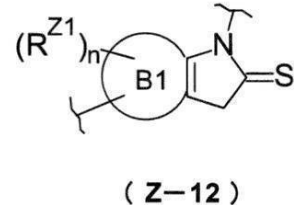
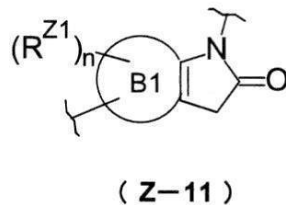
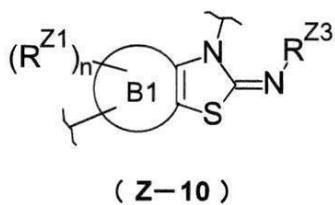
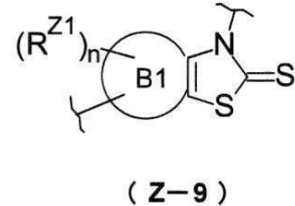
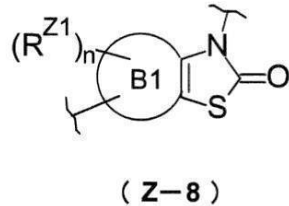
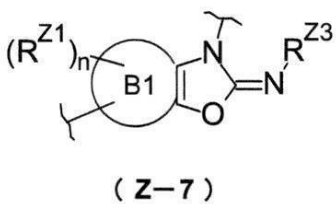
50

26)及び(Z-27)からなる群から選択される1の基であり、
 ここで、当該式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、(Z-23)、(Z-24)、(Z-25)、(Z-26)及び(Z-27)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、
 ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-1)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、(Z-23)、(Z-24)、(Z-25)、(Z-26)及び(Z-27)からなる群から選択される1の基であり、

【化59-1】



【化59-2】



10

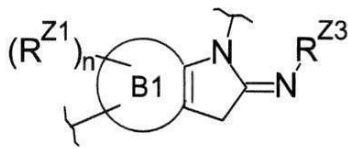
20

30

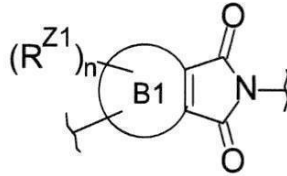
40

50

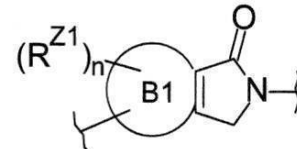
【化59-3】



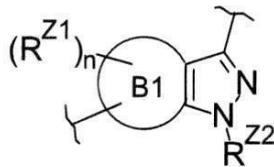
(Z-13)



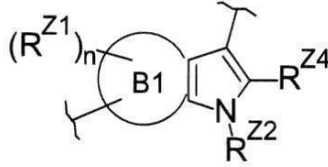
(Z-14)



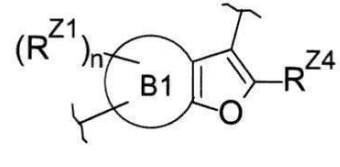
(Z-15)



(Z-16)

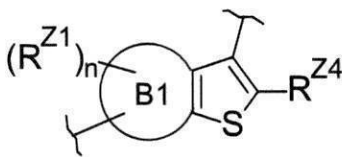


(Z-17)

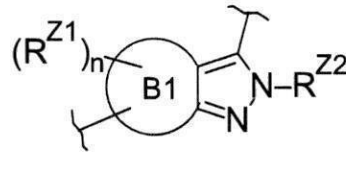


(Z-18)

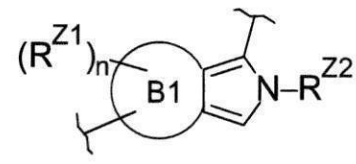
【化59-4】



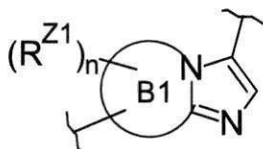
(Z-19)



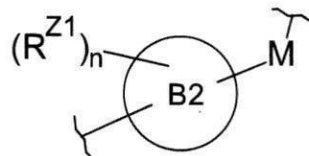
(Z-20)



(Z-21)

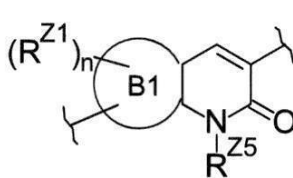


(Z-22)

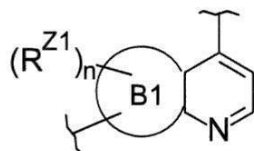


(Z-23)

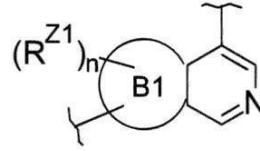
【化59-5】



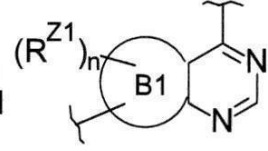
(Z-24)



(Z-25)



(Z-26)



(Z-27)

R^{Z1} が、同一又は互いに異なって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-NH-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は $-N-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)₂であり、

n が、0-2の整数であり、

R^{Z2} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 及び R^{Z5} が、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

10

20

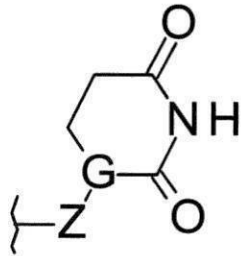
30

40

50

Mが、結合、-O-、-S-、-N(R^M)-、又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンであり、
 R^Mが、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、
 環B1が、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、
 ここで、R^{Z1}及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、
 環B2が、ベンゼン環又は5-6員ヘテロ環であり、
 ここで、M、R^{Z1}及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する、化合物又は
 その塩。

(11-10) EUB が、下記式(XV)であり、
 【化60】



(XV)

10

Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1A)、(Z-1B)、(Z-5A)、(Z-5B)、(Z-14A)、(Z-14B)、(Z-14C)、(Z-15A)、(Z-16A)、(Z-16B)、(Z-16C)、(Z-16D)、(Z-20A)、(Z-22A)、(Z-23A)、(Z-23B)、(Z-23C)、(Z-23D)、(Z-23E)、(Z-23F)及び(Z-24A)からなる群から選択される1の基であり、

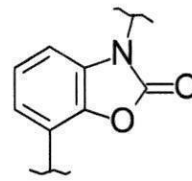
【化61-1】



(Z-1A)

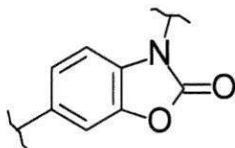


(Z-1B)

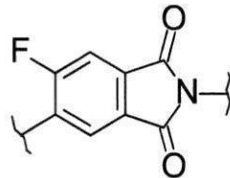


(Z-5A)

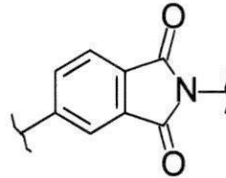
30



(Z-5B)



(Z-14A)

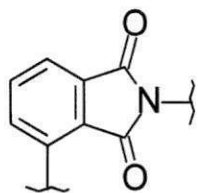


(Z-14B)

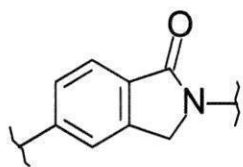
40

50

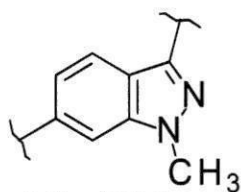
【化 6 1 - 2】



(Z-14C)



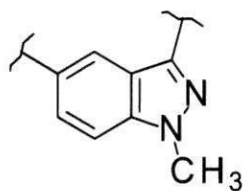
(Z-15A)



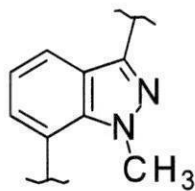
(Z-16A)



(Z-16B)



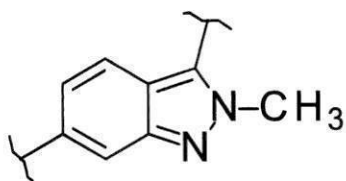
(Z-16C)



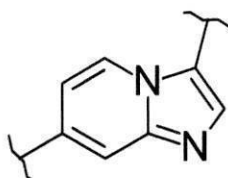
(Z-16D)

10

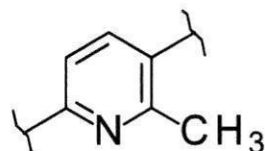
【化 6 1 - 3】



(Z-20A)

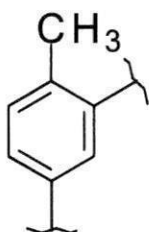


(Z-22A)

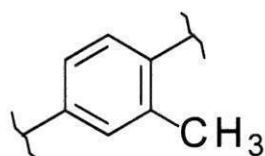


(Z-23A)

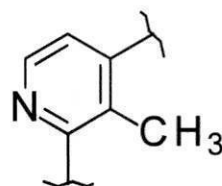
20



(Z-23B)

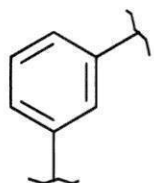


(Z-23C)

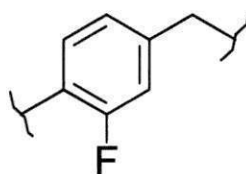


(Z-23D)

30



(Z-23E)

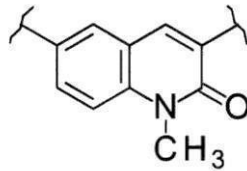


(Z-23F)

40

50

【化61-4】



(Z-24A)

ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び(Z-2 3 F)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成しており、(Z-2 4 A)中のベンゼン環はLinker と結合を形成しており、
ただし、GがNの場合、Zは (Z-1 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E)、(Z-2 3 F)及び(Z-2 4 A)からなる群から選択される1の基である、化合物又はその塩。

10

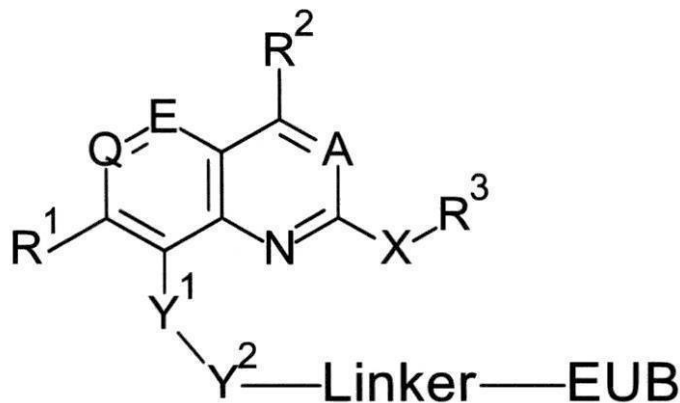
【0065】

(12) 上記(1-1)-(11-10)に記載の態様のうち、互いに矛盾しない二以上の組み合わせである化合物又はその塩。例えば以下の組み合わせが挙げられるがこれに限られない。

20

(12-1) 式(I)の化合物又はその塩。

【化62】



30

(I)

(式中、

Aが、CR^A又はNであり、

R^Aが、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル又はシアノであり、

Qが、CR^Q又はNであり、

R^Qが、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、又はビニルであり、

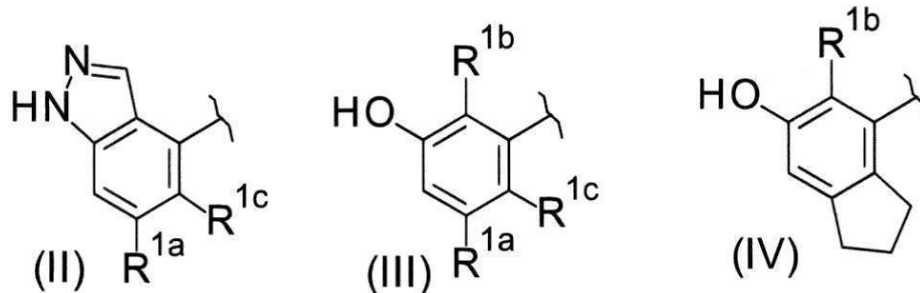
Eが、CH又はNであり、

R¹が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチル、又は、下記式(II)、式(III)及び式(IV)からなる群から選択される1の基であり、

40

50

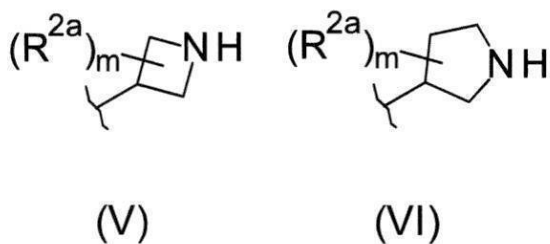
【化63】



10

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、ビニル又はハロゲンであり、
 R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、
 R^{V1} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 V^2 が、下記式(V)若しくは式(VI)であり、

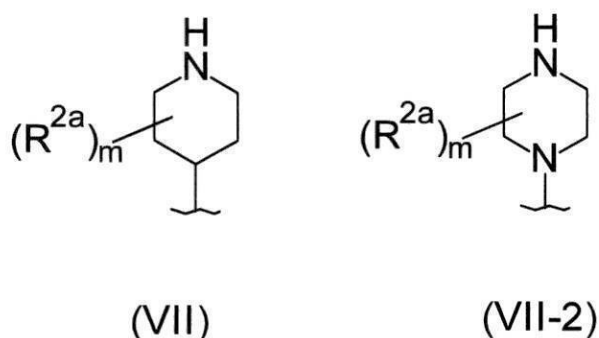
【化64】



20

Wが、下記式(VII)、(VII-2)若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、

【化65】



30

40

R^{2a} が、同一又は互いに異なってOH、 OCH_3 、F又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであって、当該 R^{2a} は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、式(VII)で示されるピペリジン環及び式(VII-2)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mが、0-2の整数であり、

R^3 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換されていてもよいヘテロアールであり、

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

R^{4X} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

50

Y^1 が、-O-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-S-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-SO₂-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-NR^Y-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ 、-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-O- $^*Y^2$ 、-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-S- $^*Y^2$ 、-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-SO₂- $^*Y^2$ 又は-(置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)-NR^Y- $^*Y^2$ であり ($^*Y^2$ は Y^2 との結合部を示す。)、

R^Yが、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Y^2 が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

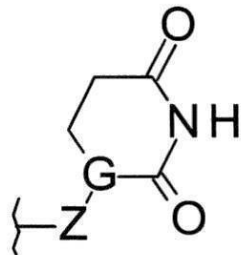
Linker が、 Y^2 と EUB を化学的に結合する基であり、

EUB が、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。)

(12-2) EUB が、セレブロンに結合能を有する基である、(12-1)に記載の化合物又はその塩。

(12-3) EUB が、下記式(XV)であり、

【化66】



(XV)

Gが、CR^G又はNであり、

R^Gが、H又は C_{1-6} アルキルであり、

Zが、下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2はLinker と結合を形成しており、

ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

10

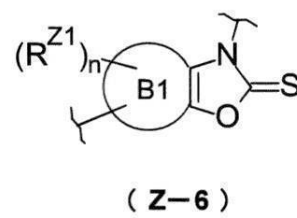
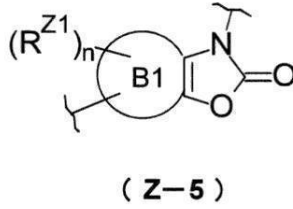
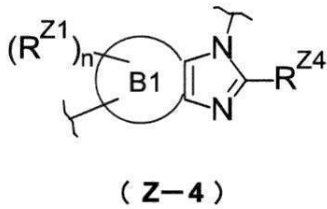
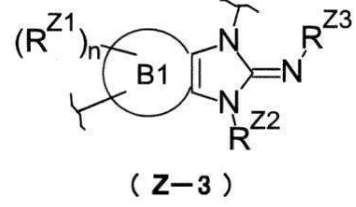
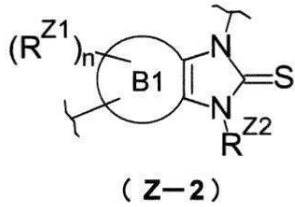
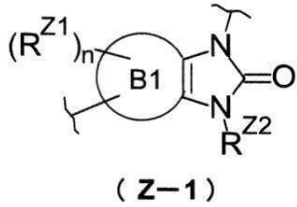
20

30

40

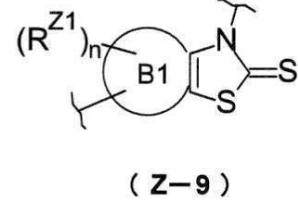
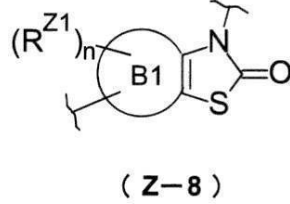
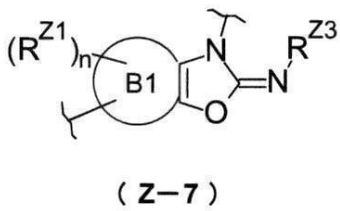
50

【化 6 7 - 1】

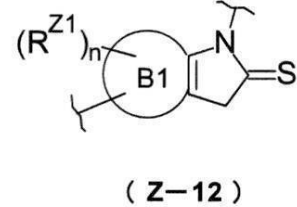
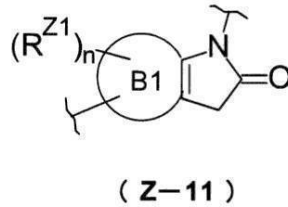
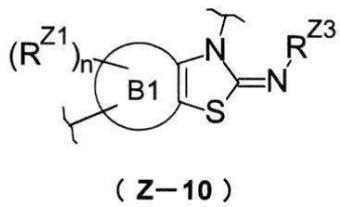


10

【化 6 7 - 2】

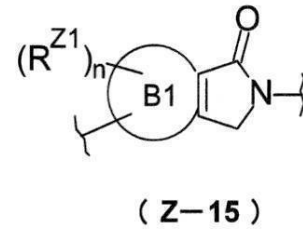
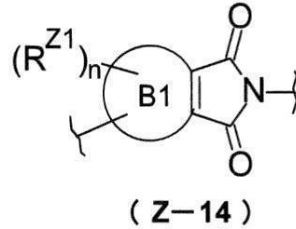
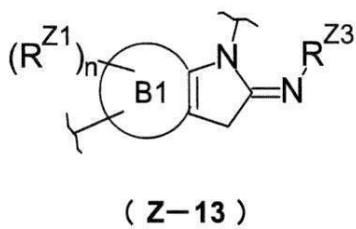


20

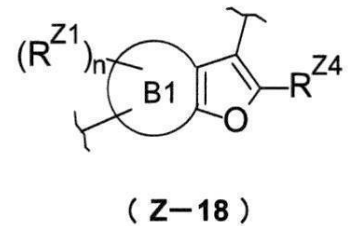
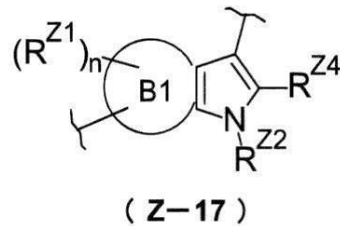
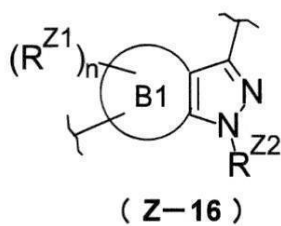


30

【化 6 7 - 3】

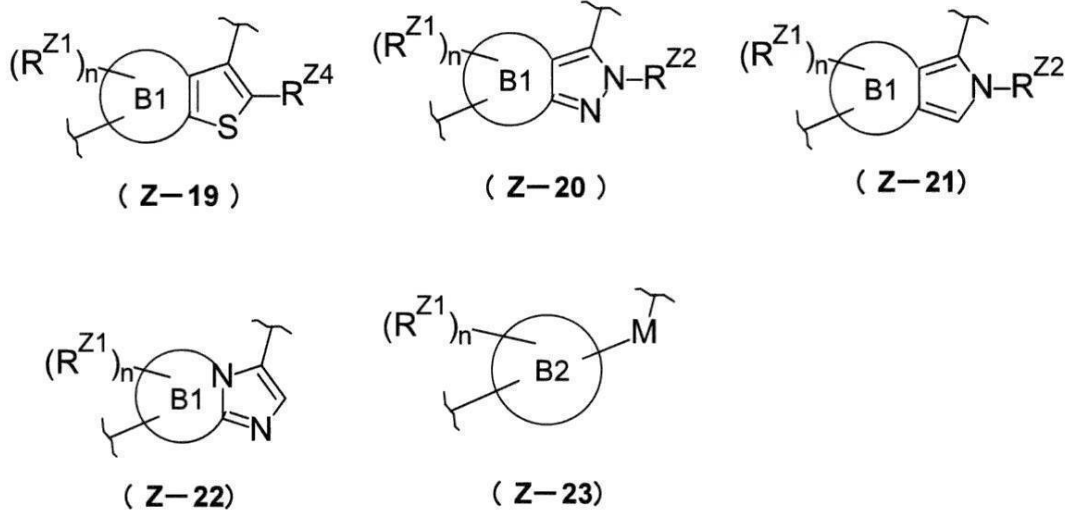


40



50

【化67-4】



10

R^{Z1} が、同一又は互いに異なって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-NH-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は $-N-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)₂であり、

20

n が、0-2の整数であり、

R^{Z2} 、 R^{Z3} 及び R^{Z4} が、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

M が、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^M)-$ 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、

R^M が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

環 $B1$ が、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、

ここで、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B1$ を構成する炭素原子と結合を形成し、

環 $B2$ が、ベンゼン環又は5-6員ヘテロ環であり、

ここで、 M 、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B2$ を構成する炭素原子と結合を形成する(12-2)

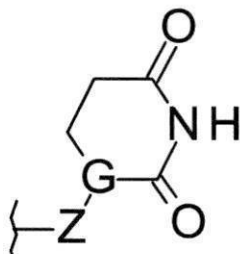
30

に記載の化合物又はその塩。

(12-4)

EUB が、下記式(XV)であり、

【化68】



(XV)

40

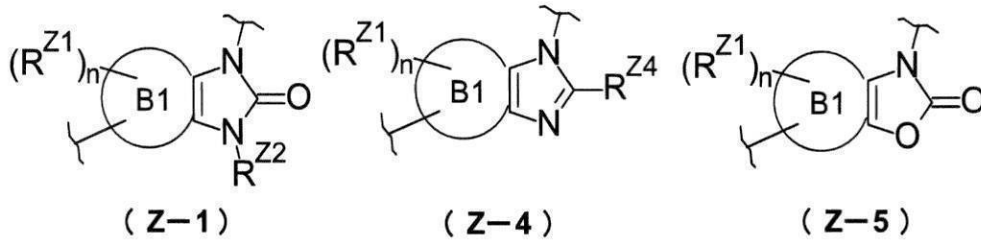
G が、 CH 又は N であり、

Z が、下記式(Z-1)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

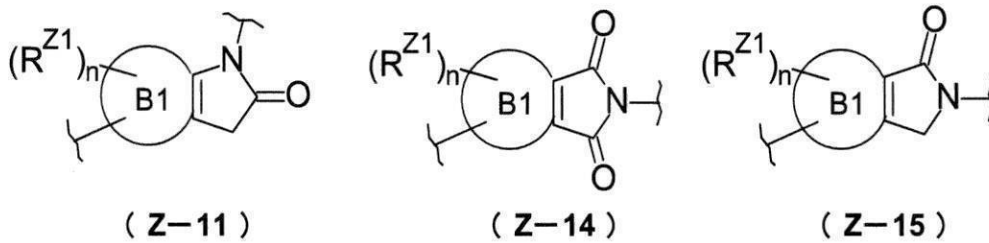
ここで、当該式(Z-1)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)中の環 $B1$ 及び環 $B2$ はLinkerと結

50

合を形成しており、
 ただし、GがNの場合は、Zは、式(Z-16)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-22)
 及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、
 【化69-1】

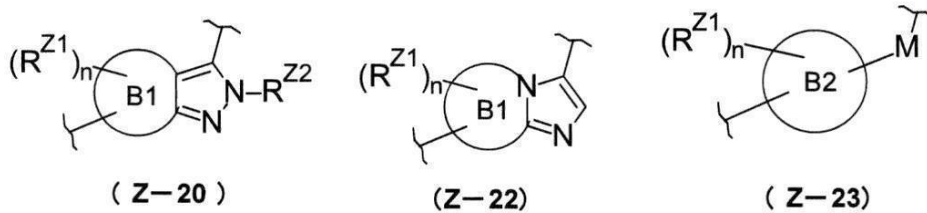
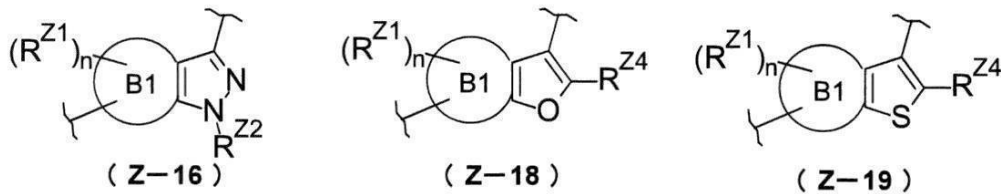


10



20

【化69-2】



30

R^{Z1} が、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンであり、
 n が、0又は1の整数であり、
 R^{Z2} 及び R^{Z4} が、同一又は互いに異なって、H又は C_{1-6} アルキルであり、
 M が、結合又は C_{1-3} アルキレンであり、
 環B1が、ベンゼン環又はピリジン環であり、
 ここで、 R^{Z1} 及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、
 環B2が、ベンゼン環又はピリジン環であり、
 ここで、 M 、 R^{Z1} 及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する(12-3)
 に記載の化合物又はその塩。

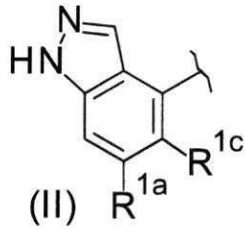
40

(12-5)

Aが、CH又はNであり、
 Qが、 CR^Q であり、
 R^Q が、 C_{3-6} シクロアルキルであり、
 Eが、CHであり、
 R^1 が、下記式(II)であり、

50

【化 7 0】



R^{1a} 及び R^{1c} が、同一又は互いに異なって、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり、

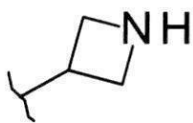
R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又は W であり、

V^1 が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、

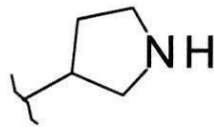
R^{V1} が、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン及び $-OH$ からなる群から選択される1の基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

V^2 が、下記式(V-2)又は(VI-2)であり、

【化 7 1】



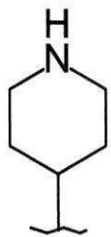
(V-2)



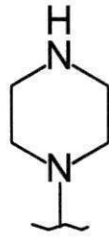
(VI-2)

W が、下記式(VII-3)、(VII-4)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)及び(XIV)からなる群から選択される1の基であり、

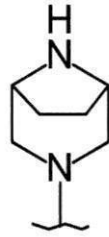
【化 7 2】



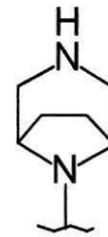
(VII-3)



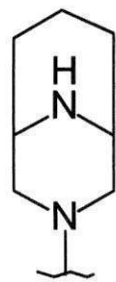
(VII-4)



(VIII)



(IX)



(X)



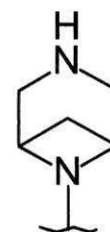
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

R^3 が、 $-O-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は置換

10

20

30

40

50

されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、

Xが、-O-又は-NR^{4X}-であり、

R^{4X}が、C₁₋₃アルキルであり、

Y¹が、-O-(C₁₋₃アルキレン)-*Y²又は-(C₁₋₃アルキレン)-O-*Y²であり（*Y²はY²との結合部を示す。）、

Y²が、フェニレン又はピリジンジイルであり、

Linkerが、-(L¹-L²-L³-L⁴)-であり、

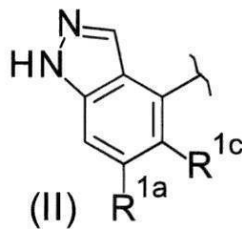
L¹、L²、L³及びL⁴が、同一又は互いに異なって、結合、C=O、-O-、-S-、-SO₂-、-NR^L-、アセチレン-1,2-ジイル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、窒素原子を1-2個含有する飽和の7員-9員のスピロヘテロシクロアルキレン、窒素原子を2個含有する飽和の7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキレン及び置換されていてもよいC₁₋₆アルキレンからなる群から選択される1の基であり、

R^Lが、H又はC₁₋₆アルキルである、(12-4)に記載の化合物又はその塩。

(12-6)

R¹が、下記式(II)であり、

【化73】



R^{1a}が、ハロゲンであり、R^{1c}が、C₁₋₃アルキルであり、

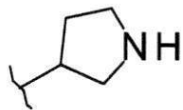
R²が、-V¹-V²又はWであり、

V¹が、結合、-O-又は-N(R^{V1})-であり、

R^{V1}が、C₁₋₃アルキルであり、

V²が、下記式(VI-2)であり、

【化74】



(VI-2)

Wが、下記式(XII)であり、

【化75】



(XII)

R³が、-O(C₁₋₆アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニ

ルからなる群から選択される 1 の基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、

X が、-O- であり、

Y¹ が、-O-(C₁₋₃ アルキレン)- *Y² であり (*Y² は Y² との結合部を示す。)、

Y² が、フェニレンであり

Linker が、-(L¹-L²-L³-L⁴)- であり、

L¹ が、C=O であり、

L² が、C₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、C₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、C₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジイル又は 2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタンジイルであり、

10

L³ が、結合、-N(R^{L3})-、C₁₋₃ アルキレン又はピペラジンジイルであり、

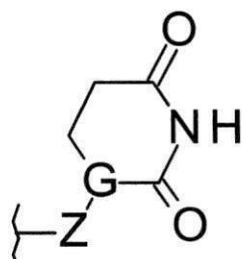
L⁴ が、結合、-N(R^{L4})-、-O- 又は C₁₋₃ アルキレンであり、

R^{L3} が、H 又は C₁₋₃ アルキルであり、

R^{L4} が、H 又は C₁₋₃ アルキルであり、

EUB が、下記式 (XV) であり、

【化 7 6】



20

(XV)

G が、CH 又は N であり、

Z が、下記式 (Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22) 及び (Z-23) からなる群から選択される 1 の基であり、

30

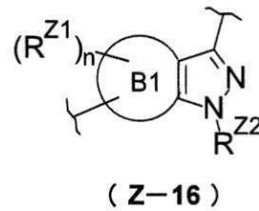
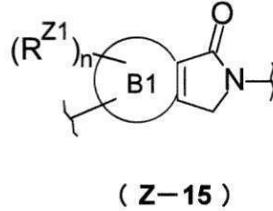
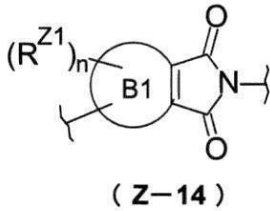
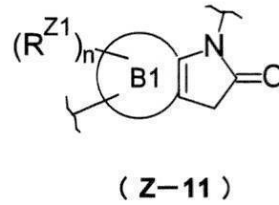
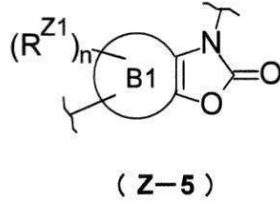
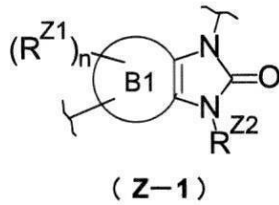
ここで、当該式 (Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22) 及び (Z-23) 中の環 B1 及び環 B2 は Linker と結合を形成しており、

ただし、G が N の場合は、Z が式 (Z-16)、(Z-20)、(Z-22) 及び (Z-23) からなる群から選択される 1 の基であり、

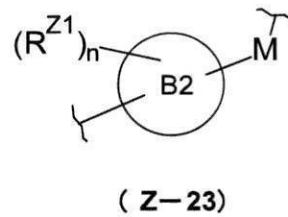
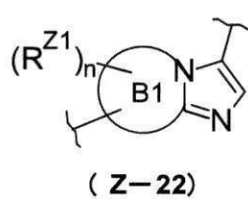
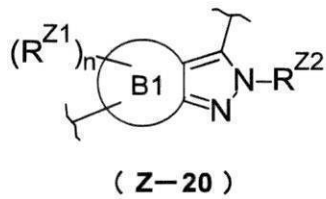
40

50

【化 7 7 - 1】



【化 7 7 - 2】



R^{Z1} が、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり、

n が、0又は1の整数であり、

R^{Z2} が、 C_{1-3} アルキルであり、

M が、結合又は C_{1-3} アルキレンであり、

環 $B1$ が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B1$ を構成する炭素原子と結合を形成し、

環 $B2$ が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

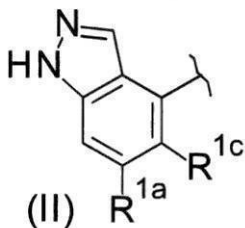
ここで、 M 、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B2$ を構成する炭素原子と結合を形成する (1 2 - 5)

に記載の化合物又はその塩。

(1 2 - 6 2)

R^1 が、下記式 (II) であり、

【化 7 8】



R^{1a} が、ハロゲンであり、 R^{1c} が、 C_{1-3} アルキルであり、

R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又は W であり、

V^1 が、結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{V1})-$ であり、

R^{V1} が、 C_{1-3} アルキルであり、

10

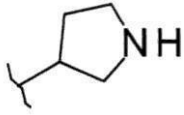
20

30

40

50

V²が、下記式 (VI-2)であり、
【化 7 9】



(VI-2)

10

Wが、下記式 (XII)であり、
【化 8 0】



(XII)

20

R³が、-O(C₁₋₆アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される1の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、

Xが、-O-であり、

Y¹が、-O-(C₁₋₃アルキレン)-*Y²であり (*Y²はY²との結合部を示す。)、

Y²が、フェニレンであり

Linker が、-(L¹-L²-L³-L⁴)-であり、

L¹が、C=Oであり、

30

L²が、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、

L³が、結合、-N(R^{L3})-、C₁₋₃アルキレン又はピペラジンジイルであり、

L⁴が、結合、-N(R^{L4})-、-O-、ピペラジンジイル又はC₁₋₃アルキレンであり、

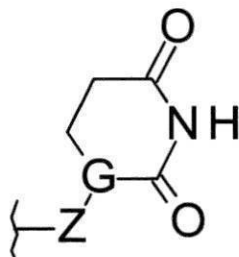
R^{L3}が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

R^{L4}が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

EUB が、下記式(XV)であり、

【化 8 1】

40



(XV)

50

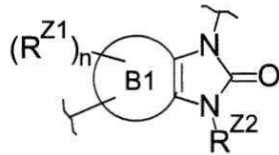
Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

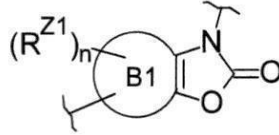
ここで、当該式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、

ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

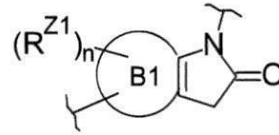
【化82-1】



(Z-1)

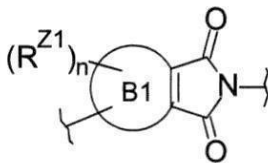


(Z-5)

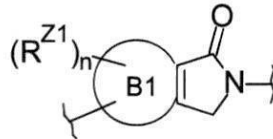


(Z-11)

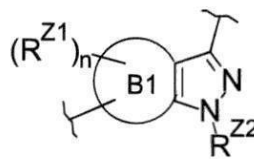
10



(Z-14)



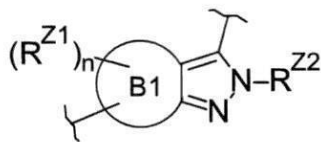
(Z-15)



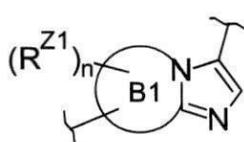
(Z-16)

20

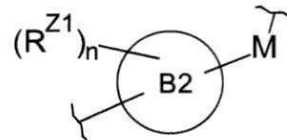
【化82-2】



(Z-20)



(Z-22)



(Z-23)

30

R^{Z1}が、C₁₋₃アルキル又はハロゲンであり、

nが、0又は1の整数であり、

R^{Z2}が、C₁₋₃アルキルであり、

Mが、結合又はC₁₋₃アルキレンであり、

環B1が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、R^{Z1}及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、

環B2が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、M、R^{Z1}及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する(12-5)に記載の化合物又はその塩。

(12-7)

Qが、CR^Qであり、

R^Qが、シクロプロピルであり、

R¹が、下記式(II-2)であり、

40

50

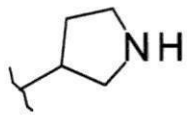
【化 8 3】



10

R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、
 V^1 が、 $-O-$ 又は $-N(CH_3)-$ であり、
 V^2 が、下記式 (VI-2)であり、

【化 8 4】



(VI-2)

20

Wが、下記式 (XII)であり

【化 8 5】



(XII)

30

R^3 が、 $-OCH_3$ 若しくはテトラヒドロフラニルで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、テ
 トラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、

Y^1 が $-O-(メチレン)-^*Y^2$ であり ($^*Y^2$ は Y^2 との結合部を示す。)、

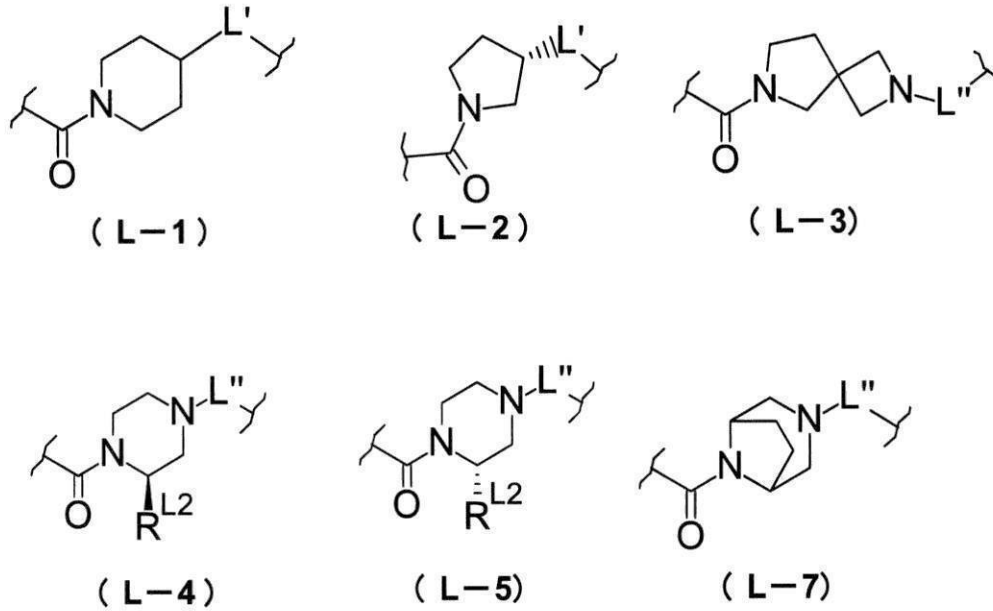
Linker が、下記式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、及び(L-7)からなる群から選択
 される1の基であり、

ここで、当該式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、及び(L-7)中の $C=O$ は Y^2 と結合を
 形成しており、

40

50

【化 8 6】



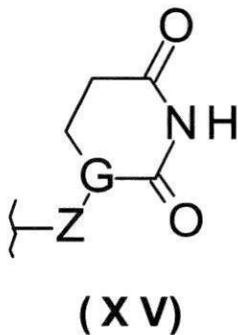
L' が、-O-、-(C₁₋₃アルキレン)-NH-、-N(CH₃)(C₁₋₃アルキレン)-、ピペラジンジイル又は-(C₁₋₃アルキレン)-ピペラジンジイルであり、

L'' が、結合、C₁₋₃アルキレン又は-(C₁₋₃アルキレン)-O-であり、

R^{L2}が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

EUB が、下記式(XV)であり、

【化 8 7】



Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び (Z-2 3 F)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び(Z-2 3 F)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成しており、

ただし、GがN場合、Zは (Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び(Z-2 3 F)からなる群から選択される1の基である、(12-6)に記載の化合物又はその塩。

10

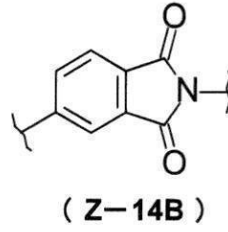
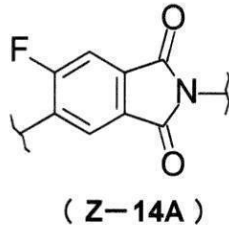
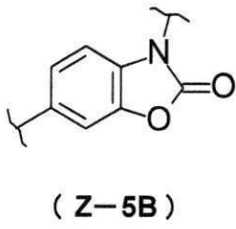
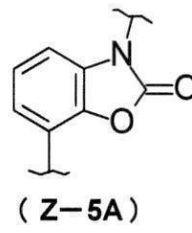
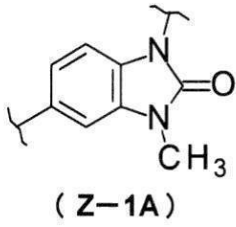
20

30

40

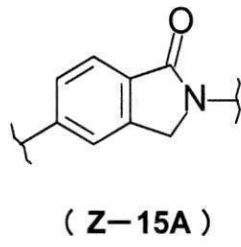
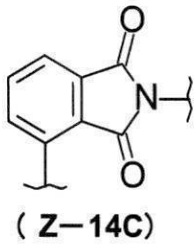
50

【化 8 8 - 1】



10

【化 8 8 - 2】



20

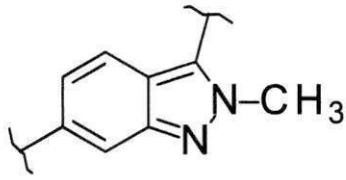


30

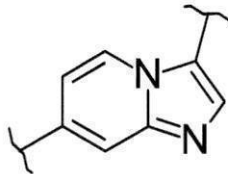
40

50

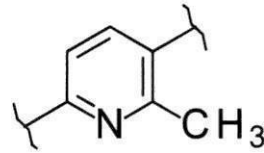
【化 8 8 - 3】



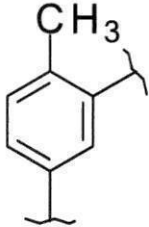
(Z-20A)



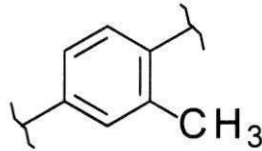
(Z-22A)



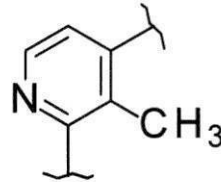
(Z-23A)



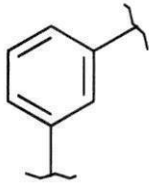
(Z-23B)



(Z-23C)



(Z-23D)



(Z-23E)



(Z-23F)

(1 2 - 8) 前記 (1 - 2)、(2 - 3)、(3 - 2)、(4 - 4)、(5 - 5)、(6 - 5)、(7 - 3)、(8 - 4)、(9 - 4)、(1 0 - 7)、(1 1 - 8) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

(1 2 - 9) 前記 (1 - 2)、(2 - 2)、(3 - 2)、(4 - 3)、(5 - 2)、(6 - 3)、(7 - 2)、(8 - 2)、(9 - 3)、(1 0 - 5)、(1 1 - 4) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

(1 2 - 1 0) 前記 (1 - 2)、(2 - 2)、(3 - 2)、(4 - 2)、(5 - 6)、(6 - 2)、(7 - 2)、(8 - 2)、(9 - 2)、(1 0 - 2)、(1 1 - 4) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

(1 2 - 1 1) 前記 (1 - 2)、(2 - 2)、(3 - 2)、(4 - 1)、(5 - 6)、(6 - 2)、(7 - 2)、(8 - 2)、(9 - 2)、(1 0 - 2)、(1 1 - 4) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

(1 2 - 1 2) 前記 (1 - 2)、(2 - 2)、(3 - 2)、(4 - 1)、(5 - 6)、(6 - 2)、(7 - 2)、(8 - 2)、(9 - 2)、(1 0 - 2)、(1 1 - 6) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

(1 2 - 1 3) 前記 (1 - 2)、(2 - 2)、(3 - 2)、(4 - 3)、(5 - 3)、(6 - 3)、(7 - 3)、(8 - 4)、(9 - 4)、(1 0 - 5)、(1 1 - 5) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩

(1 2 - 1 4) 前記 (1 - 2)、(2 - 2)、(3 - 2)、(4 - 3)、(5 - 3)、(6 - 3)、(7 - 3)、(8 - 3)、(9 - 4)、(1 0 - 5)、(1 1 - 5) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

(1 2 - 1 5) 前記 (1 - 2)、(2 - 3)、(3 - 2)、(4 - 4)、(5 - 4)、(6 - 4)、(7 - 3)、(8 - 4)、(9 - 4)、(1 0 - 6)、(1 1 - 6) の態様の組み合わせである式 (I) の化合物又はその塩。

10

20

30

40

50

(12-16) 前記(1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-3)、(6-3)、(7-3)、(8-3)、(9-4)、(10-3)、(11-5)の態様の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

(12-17) 前記(1-2)、(2-3)、(3-2)、(4-4)、(5-4)、(6-4)、(7-3)、(8-4)、(9-4)、(10-4)、(11-6)の態様の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

(12-18) 前記(1-3)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-3)、(6-3)、(7-3)、(8-3)、(9-4)、(10-5)、(11-5)の態様の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

(12-19) 前記(1-4)、(2-2)、(3-2)、(4-3)、(5-3)、(6-3)、(7-3)、(8-3)、(9-4)、(10-5)、(11-5)の態様の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

10

(12-20) 前記(1-3)、(2-3)、(3-2)、(4-4)、(5-4)、(6-4)、(7-3)、(8-4)、(9-4)、(10-6)、(11-6)の態様の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

(12-21) 前記(1-4)、(2-3)、(3-2)、(4-4)、(5-4)、(6-4)、(7-3)、(8-4)、(9-4)、(10-6)、(11-6)の態様の組み合わせである式(I)の化合物又はその塩。

(12-22)

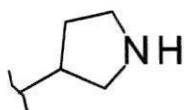
R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、

20

V^1 が、 $-O-$ であり、

V^2 が、下記式(VI-2)であり、

【化89】



(VI-2)

30

Wが、下記式(XII)であり、

【化90】



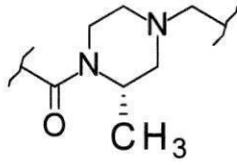
(XII)

40

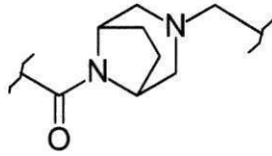
R^3 が、 $-OCH_3$ で置換されていてもよいn-プロピル、又はテトラヒドロピラニルであり、Linkerが、下記式(L-5A)又は(L-7A)であり、

50

【化91】



(L-5A)

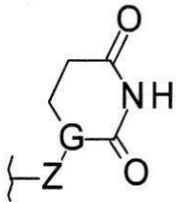


(L-7A)

EUB が、下記式(XV)であり、

10

【化92】



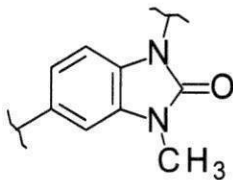
(XV)

20

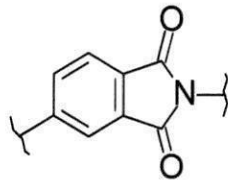
Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1A)、(Z-14B)、(Z-15A)、(Z-16A)及び(Z-22A)からなる群から選択される1の基であり、

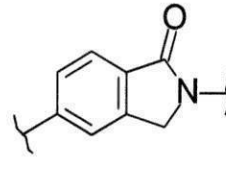
【化93】



(Z-1A)

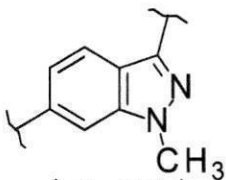


(Z-14B)

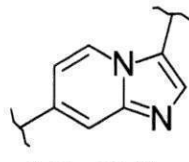


(Z-15A)

30



(Z-16A)



(Z-22A)

ここで、当該式(Z-1A)、(Z-14B)、(Z-15A)、(Z-16A)及び(Z-22A)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成し、
ただし、GがNの場合、Zは(Z-16A)又は(Z-22A)である、(12-7)に記載の化合物又はその塩。

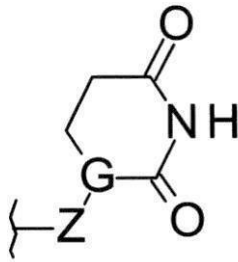
40

(12-23)

EUB が、下記式(XV)であり、

50

【化94】



(XV)

10

Gが、CR^G又はNであり、

R^Gが、H又はC₁₋₆アルキルであり、

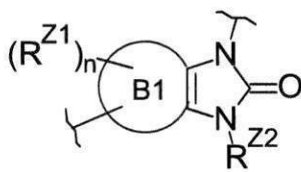
Zが、下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、(Z-23)、(Z-24)、(Z-25)、(Z-26)及び(Z-27)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)、(Z-9)、(Z-10)、(Z-11)、(Z-12)、(Z-13)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、(Z-23)、(Z-24)、(Z-25)、(Z-26)及び(Z-27)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、

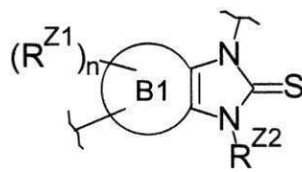
20

ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-1)、(Z-16)、(Z-17)、(Z-18)、(Z-19)、(Z-20)、(Z-21)、(Z-22)、(Z-23)、(Z-24)、(Z-25)、(Z-26)及び(Z-27)からなる群から選択される1の基であり、

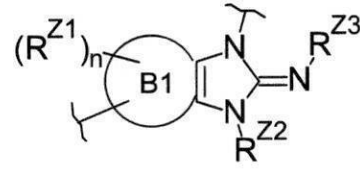
【化95-1】



(Z-1)

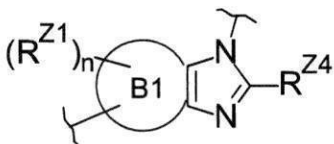


(Z-2)

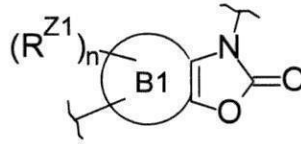


(Z-3)

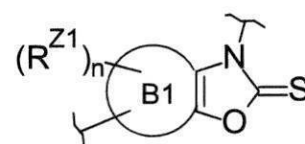
30



(Z-4)



(Z-5)

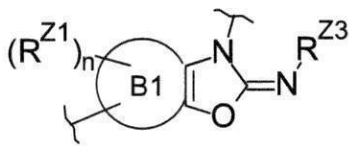


(Z-6)

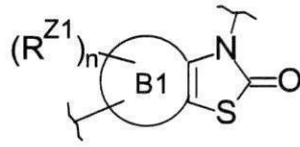
40

50

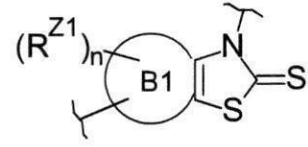
【化 9 5 - 2】



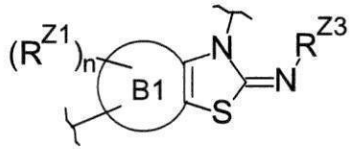
(Z-7)



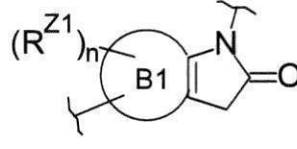
(Z-8)



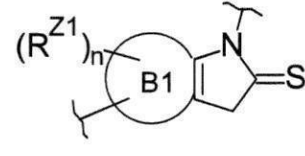
(Z-9)



(Z-10)

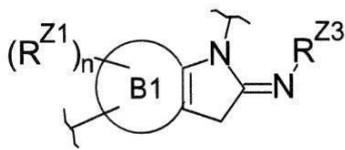


(Z-11)

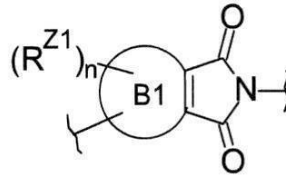


(Z-12)

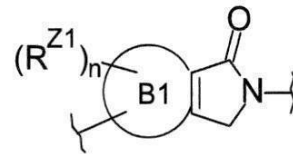
【化 9 5 - 3】



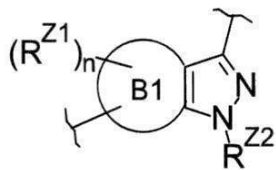
(Z-13)



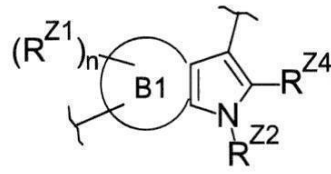
(Z-14)



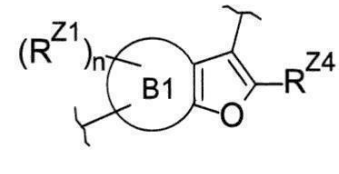
(Z-15)



(Z-16)

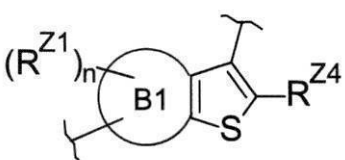


(Z-17)

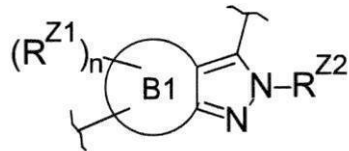


(Z-18)

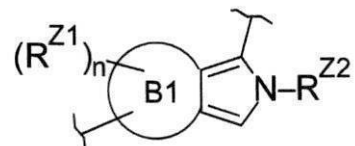
【化 9 5 - 4】



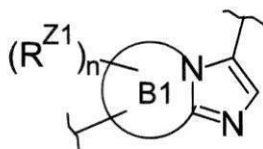
(Z-19)



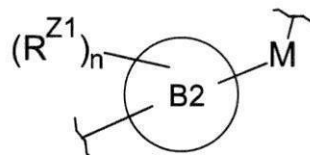
(Z-20)



(Z-21)



(Z-22)



(Z-23)

10

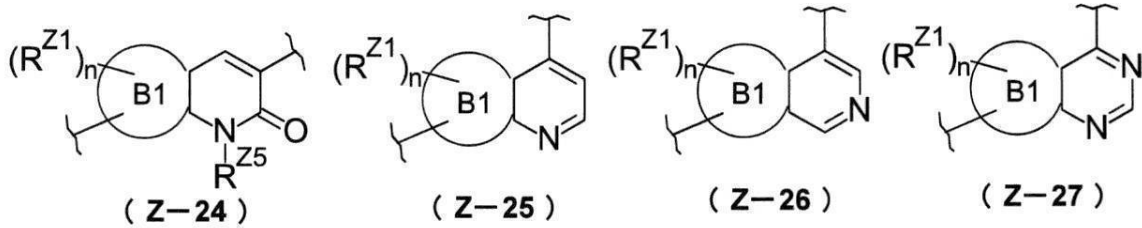
20

30

40

50

【化 9 5 - 5】



R^{Z1} が、同一又は互いに異なって、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)、 $-NH-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)又は $-N-$ (置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)₂であり、

n が、0-2の整数であり、

R^{Z2} 、 R^{Z3} 、 R^{Z4} 及び R^{Z5} が、同一又は互いに異なって、 H 又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

M が、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^M)-$ 、又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、

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

環 $B1$ が、ベンゼン環又は6員ヘテロ環であり、

ここで、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B1$ を構成する炭素原子と結合を形成し、

環 $B2$ が、ベンゼン環又は5-6員ヘテロ環であり、

ここで、 M 、 R^{Z1} 及びLinkerは環 $B2$ を構成する炭素原子と結合を形成する、(12-2)に記載の化合物又はその塩。

(12-24)

A が、 CH 又は N であり、

Q が、 CR^Q であり、

R^Q が、シクロプロピルであり、

R^1 が、下記式(II-2)であり、

【化 9 6】

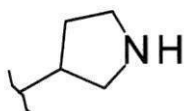


R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又は W であり、

V^1 が、 $-O-$ 又は $-N(CH_3)-$ であり、

V^2 が、下記式(VI-2)であり、

【化 9 7】



(VI-2)

10

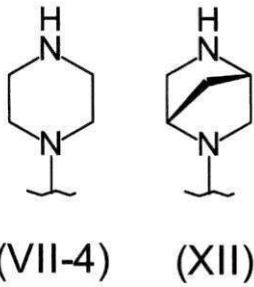
20

30

40

50

Wが、下記式 (VII-4)又は(XII)であり、
【化98】



10

R³が、-OCH₃若しくはテトラヒドロフランイルで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、テトラヒドロフランイル又はテトラヒドロピラニルであり、

Xが、-O-であり、

Y¹が、-O-(メチレン)- *Y²であり (*Y²はY²との結合部を示す。)、

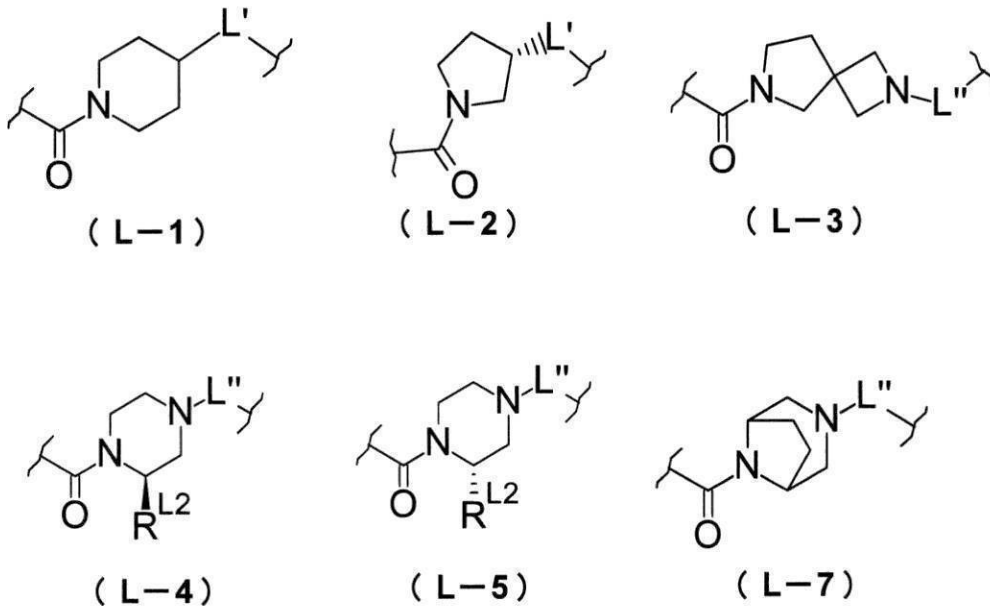
Y²が、フェニレンであり

Linker が、下記式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)及び(L-7)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)及び(L-7)中のC=OはY²と結合を形成しており、

20

【化99】



30

L' が、-O-、-(C₃アルキレン)-NH-、-N(CH₃)(C₁₋₃アルキレン)-、ピペラジンジイル又は-(C₁₋₃アルキレン)-ピペラジンジイルであり、

L'' が、結合、C₃アルキレン又は-(C₁₋₃アルキレン)-O-であり、

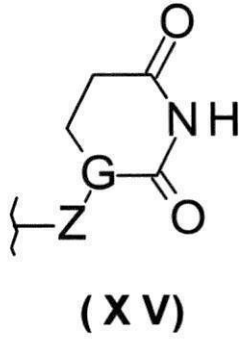
R²が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

EUB が、下記式(XV)であり、

40

50

【化100】

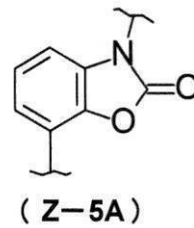


10

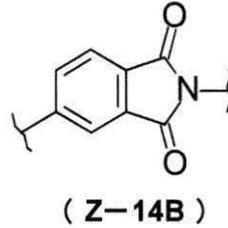
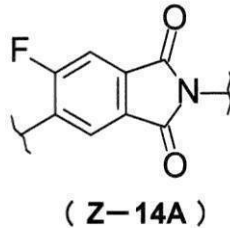
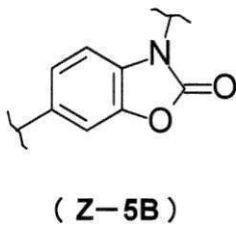
Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1A)、(Z-1B)、(Z-5A)、(Z-5B)、(Z-14A)、(Z-14B)、(Z-14C)、(Z-15A)、(Z-16A)、(Z-16B)、(Z-16C)、(Z-16D)、(Z-20A)、(Z-22A)、(Z-23A)、(Z-23B)、(Z-23C)、(Z-23D)、(Z-23E)、(Z-23F)及び(Z-24A)からなる群から選択される1の基であり、

【化101-1】



20

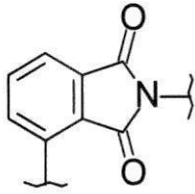


30

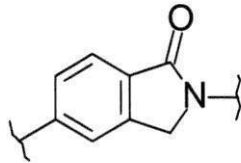
40

50

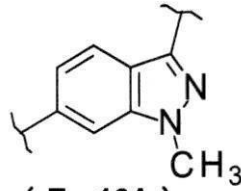
【化 1 0 1 - 2】



(Z-14C)



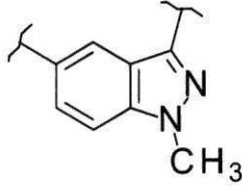
(Z-15A)



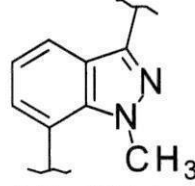
(Z-16A)



(Z-16B)



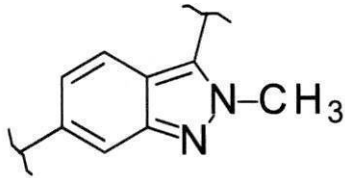
(Z-16C)



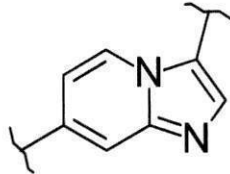
(Z-16D)

10

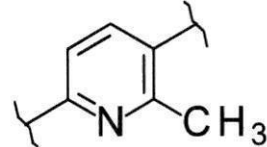
【化 1 0 1 - 3】



(Z-20A)

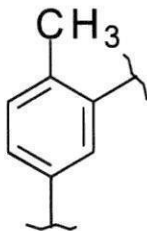


(Z-22A)

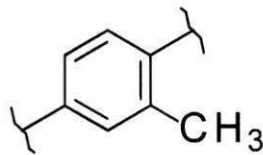


(Z-23A)

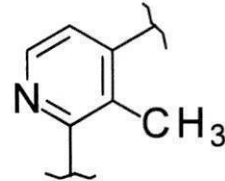
20



(Z-23B)

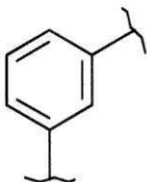


(Z-23C)



(Z-23D)

30



(Z-23E)

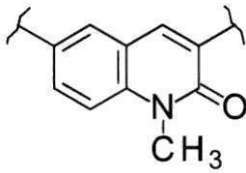


(Z-23F)

40

50

【化101-4】



(Z-24A)

ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E)及び(Z-2 3 F)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成しており、(Z-2 4 A)中のベンゼン環はLinker と結合を形成しており、

ただし、GがNの場合、Zは (Z-1 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E)、(Z-2 3 F)及び(Z-2 4 A)からなる群から選択される1の基である、(12-23に記載の化合物又はその塩。

【0066】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

5-[(8-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-[5-[(3S)-4-[4-[(6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-4-[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ]キノリン-8-イル]オキシ}メチル)ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

1-(6-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ

10

20

30

40

50

ン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、及び

1-(7-[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、からなる群から選択される化合物又はその塩。

【0067】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

10

5-[(8-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、

3-(5-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

20

3-(5-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-[5-[(3S)-4-[4-[(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-4-[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ]キノリン-8-イル]オキシ)メチル]ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

30

1-(6-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、

3-(5-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、及び

40

1-(7-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、からなる群から選択される化合物又はその塩。

【0068】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げ

50

られる。

5-[(8-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、
3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

10

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-[5-({(3S)-4-[4-({(7P)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-4-[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ}キノリン-8-イル)オキシ}メチル)ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

1-(6-({(3S)-4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、

20

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、及び

30

1-(7-({(3S)-4-{4-[(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン、からなる群から選択される化合物又はその塩。

【0069】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

40

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩、

3-(5-{[(3S)-4-{4-[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩、からなる群から選択される化合物。

50

【 0 0 7 0 】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩、

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩、 10
 からなる群から選択される化合物。

【 0 0 7 1 】

本発明に包含される具体的化合物の例として、ある態様としては、以下の化合物が挙げられる。

3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩、 20

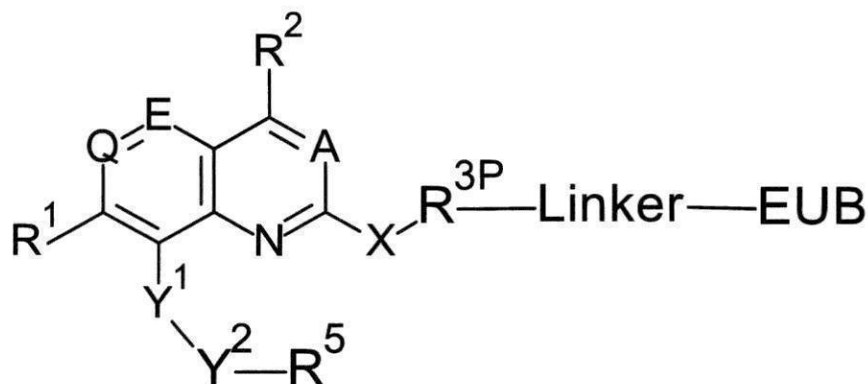
3-(5-{{(3S)-4-{4-{{(7P)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩、 からなる群から選択される化合物。

【 0 0 7 2 】

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

(2 1 - 1) 式 (X X I) の化合物又はその塩。

【 化 1 0 2 】



(XXI)

(式中、

Aが、CR^A又はNであり、

R^Aが、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル又はシアノであり、

Qが、CR^Q又はNであり、

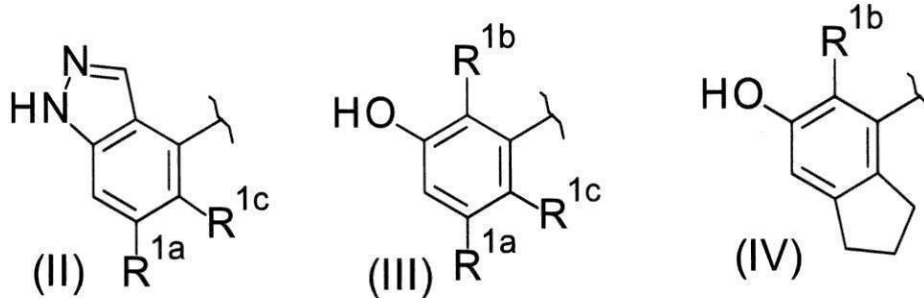
R^Qが、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、又は 50

ビニルであり、

Eが、CH又はNであり、

R¹が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチル、又は、下記式(II)、式(III)及び式(IV)からなる群から選択される1の基であり、

【化103】



10

R^{1a}、R^{1b}及びR^{1c}が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、ビニル又はハロゲンであり、

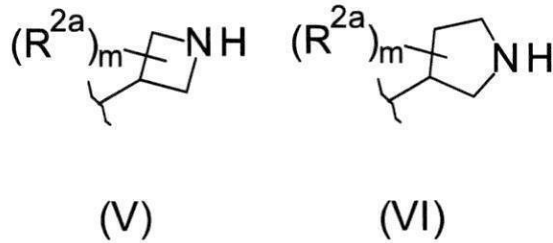
R²が、-V¹-V²又はWであり、

V¹が、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-N(R^{V1})-であり、

R^{V1}が、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

V²が、下記式(V)若しくは式(VI)であり、

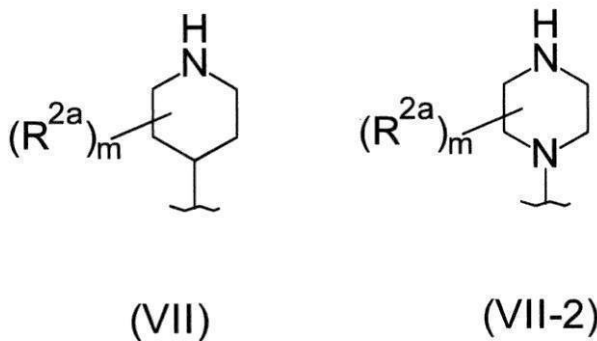
【化104】



30

Wが、下記式(VII)、(VII-2)若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、

【化105】



40

R^{2a}が、同一又は互いに異なってOH、OCH₃、F又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであって、当該R^{2a}は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、式(VII)で示されるピペリジン環及び式(VII-2)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

50

mが、0-2の整数であり、

R^{3P} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

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

R^{4X} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Y^1 が、 $-O-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^{*Y^2}$ 、 $-S-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^{*Y^2}$ 、 $-SO_2-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^{*Y^2}$ 、 $-NR^Y-$ (置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン)- $^{*Y^2}$ 、 $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-O-^{*Y^2}$ 、 $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-S-^{*Y^2}$ 、 $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-SO_2-^{*Y^2}$ 又は $-(置換されていてもよいC_{1-3}アルキレン)-NR^Y-^{*Y^2}$ であり ($^{*Y^2}$ は Y^2 との結合部を示す。)

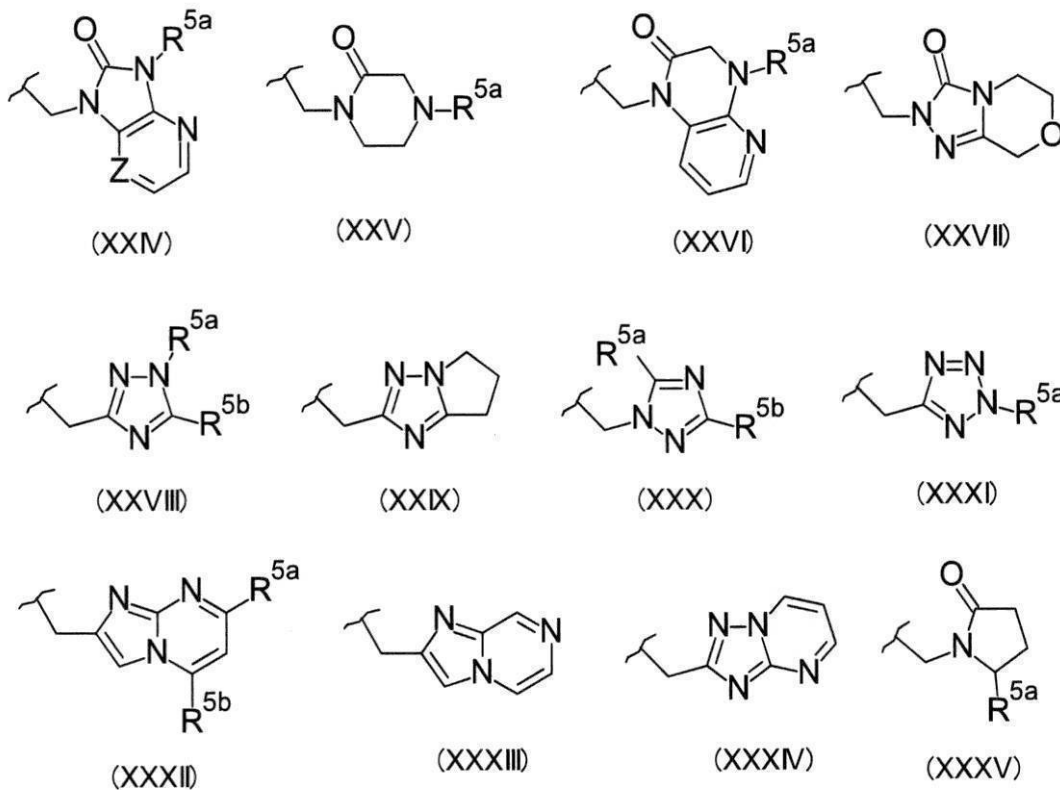
10

R^Y が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Y^2 が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

R^5 が、H、 $CONR^6R^7$ 、又は下記式 (XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)及び(XXXV)からなる群より選択される基であり、

【化106】



20

30

40

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

R^6 及び R^7 が、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、若しくは、 R^6 及び R^7 は、それらが結合している窒素原子と一体になって4員-8員飽和複素環を形成し、当該4員-8員飽和複素環は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、

Linkerが、 R^{3P} とEUBを化学的に結合する基であり、

EUBが、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1

50

、 RNF4、 RNF114、 FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガ
ーゼに結合能を有する基である。)

(2 1 - 2)

Aが、CH又はNであり、

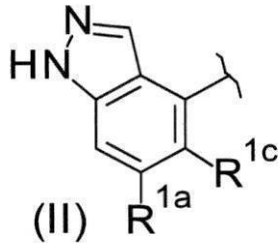
Qが、CR^Qであり、

R^Qが、C₃₋₆シクロアルキルであり、

Eが、CHであり、

R¹が、下記式 (II) であり、

【化 1 0 7】



10

R^{1a}がハロゲンであり、R^{1c}がC₁₋₃アルキルであり、

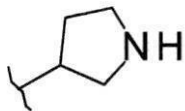
R²が、-V¹-V²又はWであり、

V¹が、結合、-O-又は-N(R^{V1})-であり、

R^{V1}が、C₁₋₃アルキルであり、

V²が、下記式 (VI-2) であり、

【化 1 0 8】



(VI-2)

20

30

Wが、下記式 (XII) であり、

【化 1 0 9】



(XII)

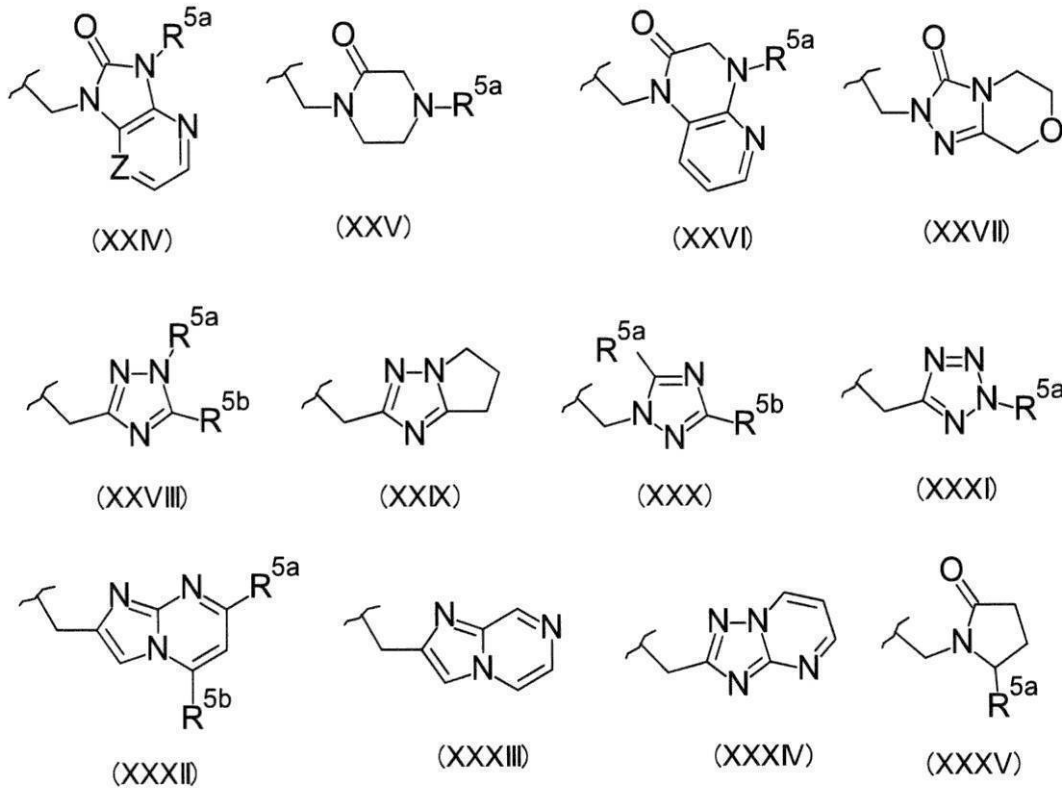
40

R^{3P}が、-O(C₁₋₆アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラ
ニルからなる群から選択される1の基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン、オキセタ
ンジイル、テトラヒドロフランジイル又はテトラヒドロピランジイルであり

R⁵が、H又は下記式 (XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XX
IX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)及び(XXXV)から
なる群より選択される基であり、

50

【化 1 1 0】



10

20

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

Xが、-O-であり、

Y^1 が、-O-(C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ であり ($^*Y^2$ は Y^2 との結合部を示す。)

Y^2 が、フェニレンであり、

Linker が、-(L^1 - L^2 - L^3 - L^4)-であり、

L^1 が、C=Oであり、

L^2 が、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、

L^3 が、結合、-N(R^{L^3})-、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、

L^4 が、結合、-N(R^{L^4})-、-O-、ピペラジンジイル又は C_{1-3} アルキレンであり、

R^{L^3} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、

R^{L^4} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、

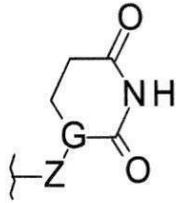
EUB が、セレブロンに結合能を有する基であって、当該セレブロンに結合能を有する基が下記式(XV)であり、

30

40

50

【化 1 1 1】



(XV)

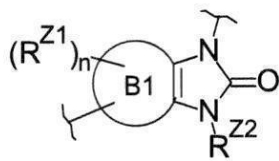
Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

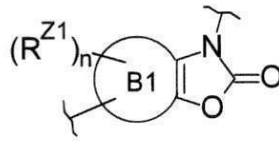
ここで、当該式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、

ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

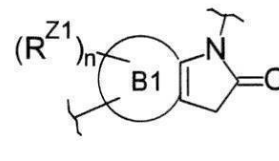
【化 1 1 2 - 1】



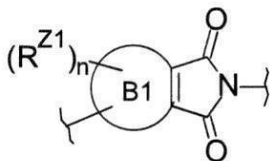
(Z-1)



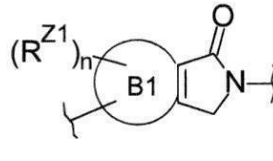
(Z-5)



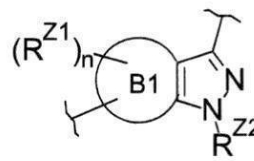
(Z-11)



(Z-14)

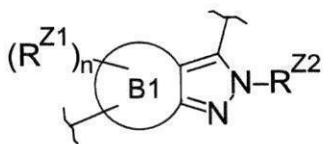


(Z-15)

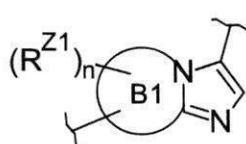


(Z-16)

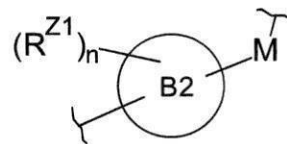
【化 1 1 2 - 2】



(Z-20)



(Z-22)



(Z-23)

R^{Z1}が、C₁₋₃アルキル又はハロゲンであり、

nが、0-1の整数であり、

R^{Z2}が、C₁₋₃アルキルであり、

Mが、結合又はC₁₋₃アルキレンであり、

環B1が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、R^{Z1}及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、

環B2が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

10

20

30

40

50

ここで、M、 R^{Z1} 及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する(21-1)に記載の化合物又はその塩。

(21-3)

Aが、CH又はNであり、

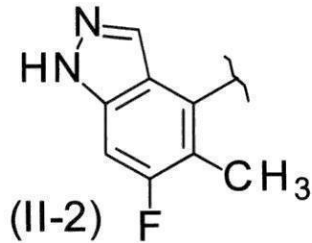
Qが、 CR^Q であり、

R^Q が、シクロプロピルであり、

Eが、CHであり、

R^1 が、下記式(II-2)であり、

【化113】



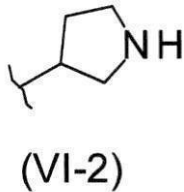
10

R^2 が、 $-V^1-V^2$ 又はWであり、

V^1 が、 $-O-$ 又は $-N(CH_3)-$ であり、

V^2 が、下記式(VI-2)であり、

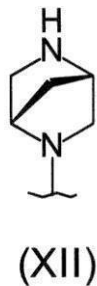
【化114】



20

Wが、下記式(XII)であり、

【化115】



30

R^{3P} が、 $-O(C_{1-3}$ アルキル)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンであり、

R^5 が、Hであり、

Xが、 $-O-$ であり、

Y^1 が、 $-O-(メチレン)-*Y^2$ であり($*Y^2$ は Y^2 との結合部を示す。)、

Y^2 が、フェニレンであり、

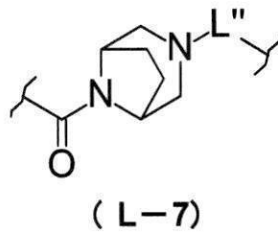
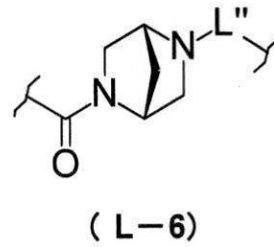
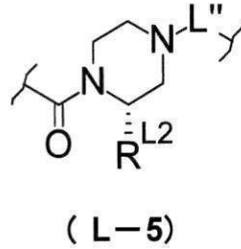
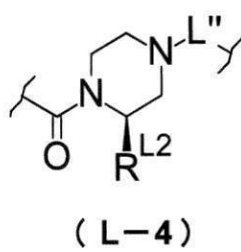
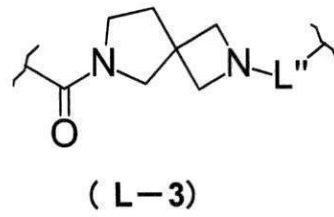
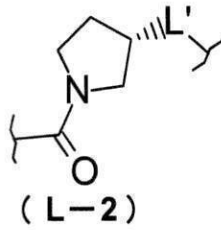
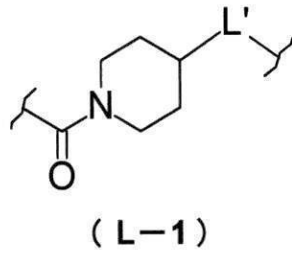
Linkerが、下記式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、(L-6)及び(L-7)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、(L-6)及び(L-7)中の $C=O$ は Y^2 と結合を形成しており、

40

50

【化 1 1 6】



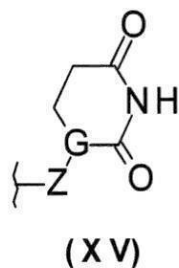
L' が、-O-、-(C₁₋₃アルキレン)-NH-、-N(CH₃)(C₁₋₃アルキレン)-、ピペラジンジイル又は-(C₁₋₃アルキレン)-ピペラジンジイルであり、

L'' が、結合、_{1,3}アルキレン、又は-(C₁₋₃アルキレン)-O-であり、

R^{L2}が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

EUB が、セレブロンに結合能を有する基であって、当該セレブロンに結合能を有する基が下記式(XV)であり、

【化 1 1 7】



Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E)及び(Z-2 3 F)からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E)

10

20

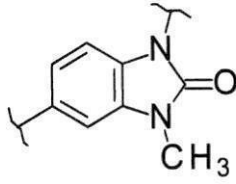
30

40

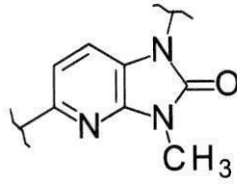
50

及び(Z-2 3 F)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成しており、ただし、GがN場合、Zは (Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び(Z-2 3 F)からなる群から選択される1の基である、(2 1 - 2)に記載の化合物又はその塩。

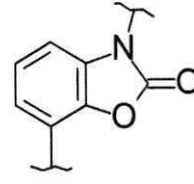
【化 1 1 8 - 1】



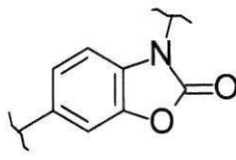
(Z-1A)



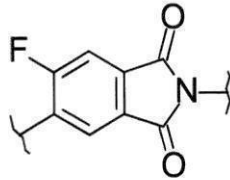
(Z-1B)



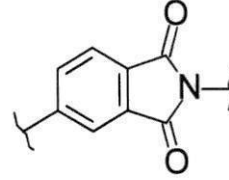
(Z-5A)



(Z-5B)

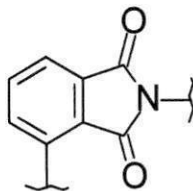


(Z-14A)

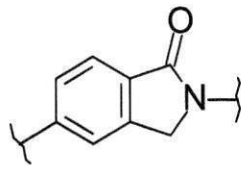


(Z-14B)

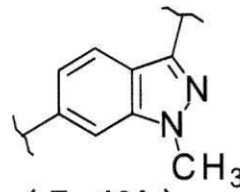
【化 1 1 8 - 2】



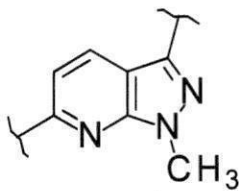
(Z-14C)



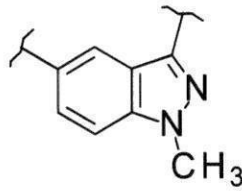
(Z-15A)



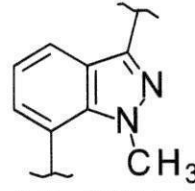
(Z-16A)



(Z-16B)



(Z-16C)



(Z-16D)

【0 0 7 3】

本発明における式 (X X I I) の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。
(2 2 - 1) 式 (X X I I) の化合物又はその塩。

10

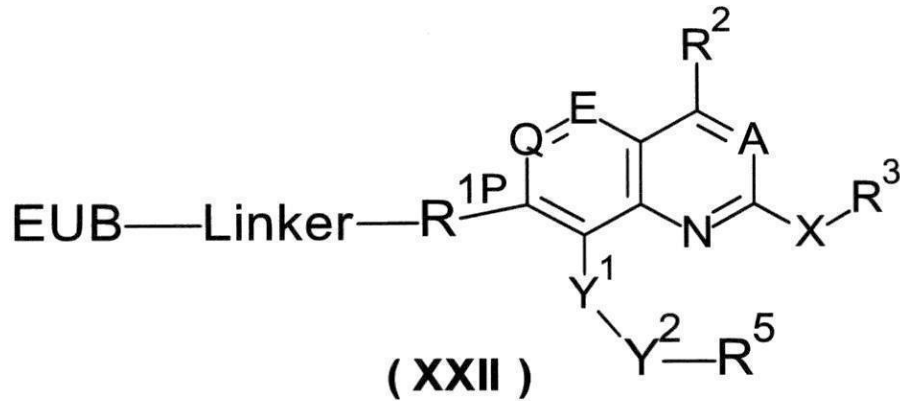
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

(式中、

Aが、CR^A又はNであり、R^Aが、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル又はシアノであり、Qが、CR^Q又はNであり、R^Qが、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、又はビニルであり、

Eが、CH又はNであり、

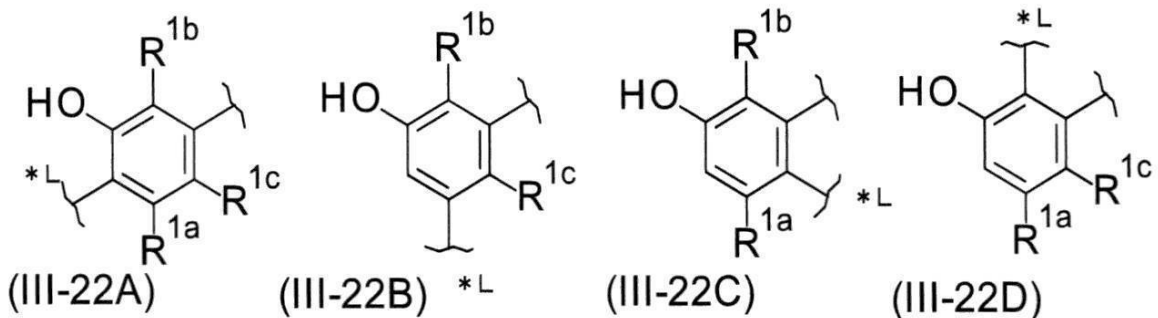
R^{1P}が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチレン又は、下記式(II-22A)、式(II-22B)、式(II-22C)、式(III-22A)、式(III-22B)、式(III-22C)及び式(III-22D)からなる群から選択される1の基であり、

【化 1 2 0 - 1】



30

【化 1 2 0 - 2】

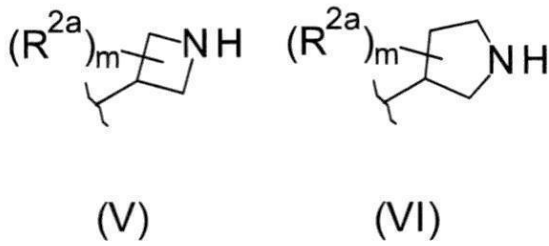


40

R^{1a}、R^{1b}及びR^{1c}が、同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、ビニル又はハロゲンであり、R²が、-V¹-V²又はWであり、V¹が、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-N(R^{V1})-であり、R^{V1}が、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

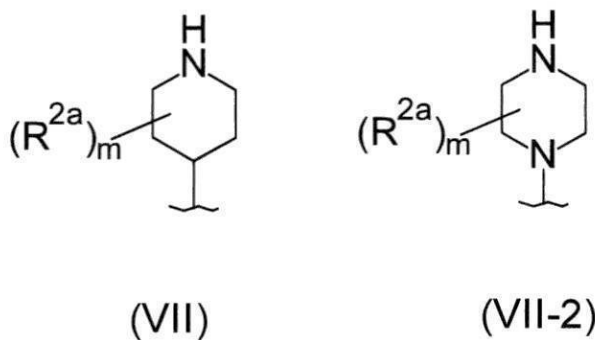
50

V²が、下記式(V)若しくは式(VI)であり、
【化121】



10

Wが、下記式(VII)、(VII-2)若しくは窒素原子を1-2個含有する7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキルであり、
【化122】



20

R^{2a}が、同一又は互いに異なってOH、OCH₃、F又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであって、当該R^{2a}は、式(V)で示されるアゼチジン環、式(VI)で示されるピロリジン環、式(VII)で示されるピペリジン環及び式(VII-2)で示されるピペラジン環からなる群から選択される環の構成原子である炭素原子のみに結合し、

mが、0-2の整数であり、

30

R³が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

Xは結合、-CH₂-、-O-、-S-、又は-NR^{4X}-であり、

R^{4X}が、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

Y¹が、-O-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-S-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-SO₂-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-NR^Y-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-^{*}Y²、-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-O-^{*}Y²、-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-S-^{*}Y²、-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-SO₂-^{*}Y²又は-(置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン)-NR^Y-^{*}Y²であり(^{*}Y²はY²との結合部を示す。)、

40

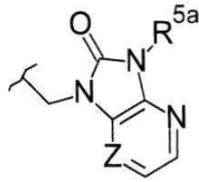
R^Yが、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

Y²が、結合、置換されていてもよいフェニレン又は置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

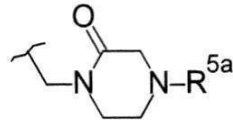
R⁵が、H、CONR⁶R⁷、又は下記式(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)及び(XXXV)からなる群より選択される基であり、

50

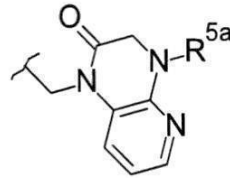
【化 1 2 3】



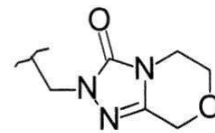
(XXM)



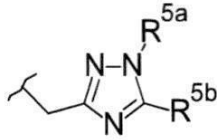
(XXV)



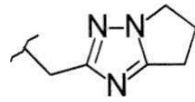
(XXVI)



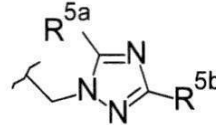
(XXVII)



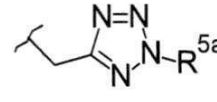
(XXVIII)



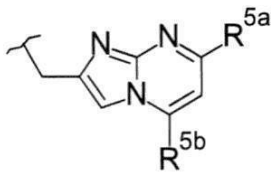
(XXIX)



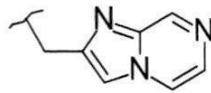
(XXX)



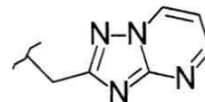
(XXXI)



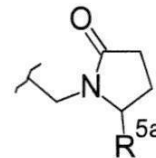
(XXXII)



(XXXIII)



(XXXIV)



(XXXV)

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

R⁶及びR⁷が、同一又は互いに異なって、H又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、若しくは、R⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素原子と一体になって4員-8員飽和複素環を形成し、当該4員-8員飽和複素環は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで置換されていてもよく、

Linker が、R^{1P}とEUBを化学的に結合する基であり、

EUB が、セレブロン、IAP、MDM2、DCAF11、DCAF15、DCAF16、BIRC2、KEAP1、RNF4、RNF114、FEM1B及びAhRからなる群から選択される1のE3ユビキチンリガーゼに結合能を有する基である。))

(2 2 - 2)

Aが、CH又はNであり、

Qが、CR^Qであり、

R^Qが、C₃₋₆シクロアルキルであり、

Eが、CHであり、

R^{1P}が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチレン又は、下記式(II-22A)、式(II-22B)及び式(II-22C)からなる群から選択される1の基であり、

10

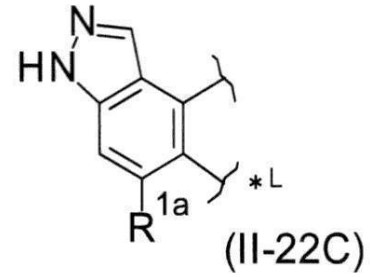
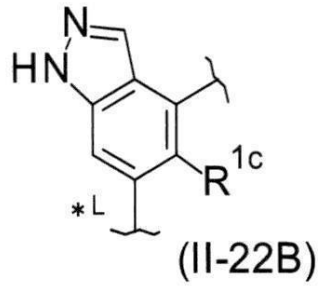
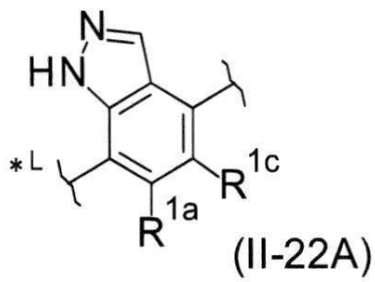
20

30

40

50

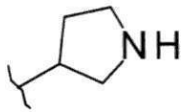
【化 1 2 4】



10

R^{1a}がハロゲンであり、R^{1c}がC₁₋₃アルキルであり、
 R²が、-V¹-V²又はWであり、
 V¹が、結合、-O-又は-N(R^{V1})-であり、
 R^{V1}が、C₁₋₃アルキルであり、
 V²が、下記式 (VI-2)であり、

【化 1 2 5】

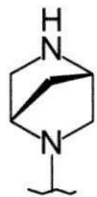


(VI-2)

20

Wが、下記式 (XII)であり、

【化 1 2 6】



(XII)

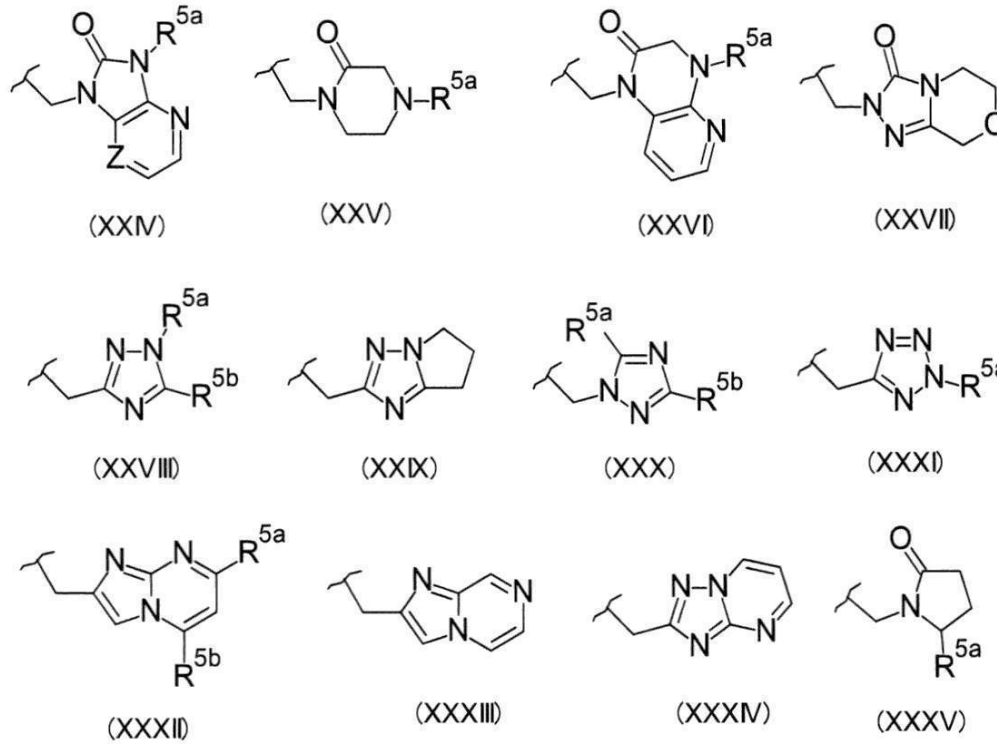
30

R³が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、
 又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、
 R⁵が、H又は下記式 (XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、
 (XXX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIII)、(XXXIV)及び(XXXV)からなる群より選択される基であり、

40

50

【化 1 2 7】



10

20

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

Xが、-O-であり、

Y^1 が、-O-(C_{1-3} アルキレン)- $^*Y^2$ であり ($^*Y^2$ は Y^2 との結合部を示す。)

Y^2 が、フェニレンであり、

Linker が、-(L^1 - L^2 - L^3 - L^4)-であり、

L^1 が、C=Oであり、

L^2 が、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、

L^3 が、結合、-N(R^{L3})-、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、

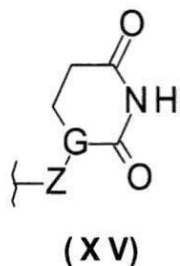
L^4 が、結合、-N(R^{L4})-、-O-、ピペラジンジイル又は C_{1-3} アルキレンであり、

R^{L3} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、

R^{L4} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、

EUB が、セレブロンに結合能を有する基であって、当該セレブロンに結合能を有する基が下記式(XV)であり、

【化 1 2 8】



Gが、CH又はNであり、

30

40

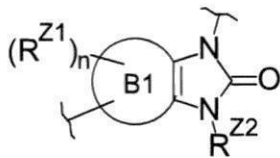
50

Zが、下記式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

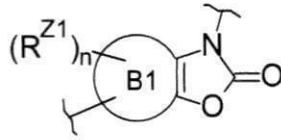
ここで、当該式(Z-1)、(Z-5)、(Z-11)、(Z-14)、(Z-15)、(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)中の環B1及び環B2は Linker と結合を形成しており、

ただし、GがNの場合は、Zが式(Z-16)、(Z-20)、(Z-22)及び(Z-23)からなる群から選択される1の基であり、

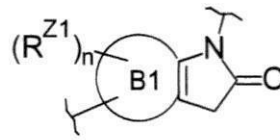
【化129-1】



(Z-1)

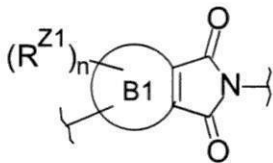


(Z-5)

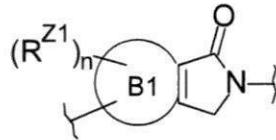


(Z-11)

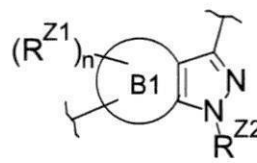
10



(Z-14)



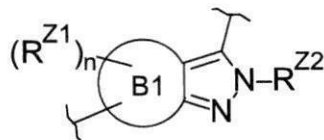
(Z-15)



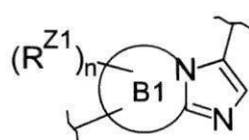
(Z-16)

20

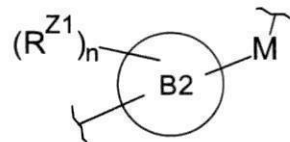
【化129-2】



(Z-20)



(Z-22)



(Z-23)

30

R^{Z1}が、C₁₋₃アルキル又はハロゲンであり、

nが、0-1の整数であり、

R^{Z2}が、C₁₋₃アルキルであり、

Mが、結合又はC₁₋₃アルキレンであり、

環B1が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、R^{Z1}及びLinkerは環B1を構成する炭素原子と結合を形成し、

環B2が、ベンゼン環又はピリジン環であり、

ここで、M、R^{Z1}及びLinkerは環B2を構成する炭素原子と結合を形成する(22-1)に記載の化合物又はその塩。

40

(22-3)

Aが、CH又はNであり、

Qが、CR^Qであり、

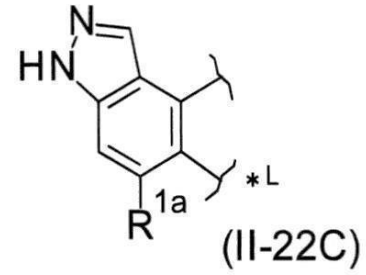
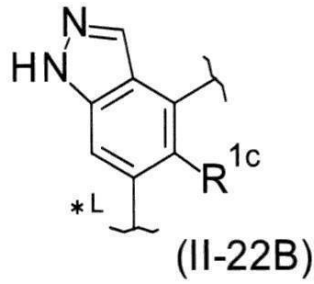
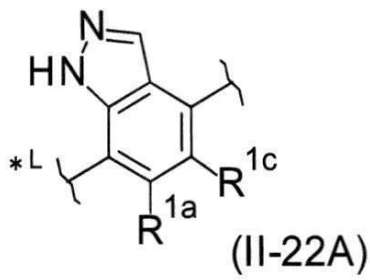
R^Qが、シクロプロピルであり、

Eが、CHであり、

R^{1P}が、置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、シアノ、OH及びハロゲンからなる群から選択される1若しくは2個の基で置換されていてもよいナフチレン又は、下記式(II-22A)、式(II-22B)及び式(II-22C)からなる群から選択される1の基であり、

50

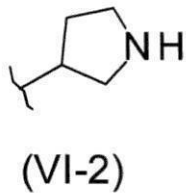
【化 1 3 0】



10

R^{1a}がFであり、R^{1c}がメチルであり、
R²が、-V¹-V²又はWであり、
V¹が、-O-又は-N(CH₃)-であり、
V²が、下記式 (VI-2)であり、

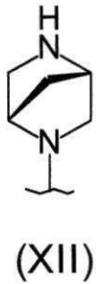
【化 1 3 1】



20

Wが、下記式 (XII)であり、

【化 1 3 2】



30

R³が、-OCH₃若しくはテトラヒドロフラニルで置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、テ
トラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、

R⁵が、Hであり、

Xが、-O-であり、

Y¹が、-O-(メチレン)-*Y²であり (*Y²はY²との結合部を示す。)、

40

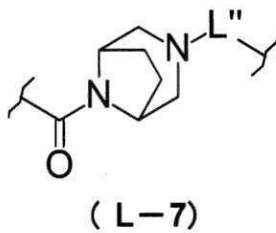
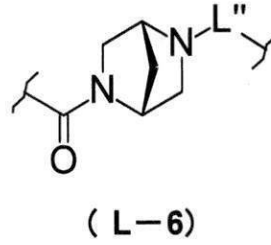
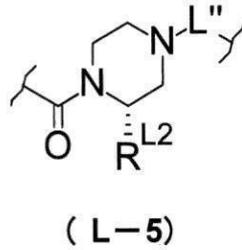
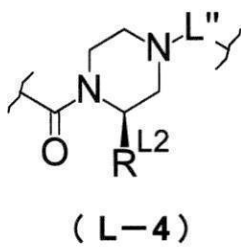
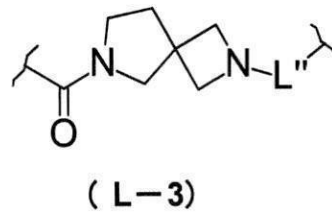
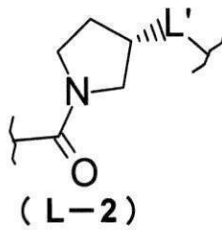
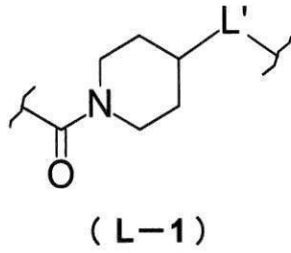
Y²が、フェニレンであり、

Linker が、下記式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、(L-6)及び(L-7)からなる群か
ら選択される1の基であり、

ここで、当該式(L-1)、(L-2)、(L-3)、(L-4)、(L-5)、(L-6)及び(L-7)中のC=OはY²と結
合を形成しており、

50

【化 1 3 3】



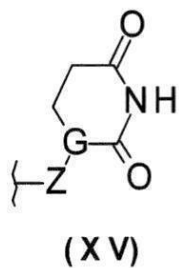
L' が、-O-、-(C₁₋₃アルキレン)-NH-、-N(CH₃)(C₁₋₃アルキレン)-、ピペラジンジイル又は-(C₁₋₃アルキレン)-ピペラジンジイルであり、

L'' が、結合、₁C₃アルキレン、又は-(C₁₋₃アルキレン)-O-であり、

R^{L2}が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

EUB が、セレブロンに結合能を有する基であって、当該セレブロンに結合能を有する基が下記式(XV)であり、

【化 1 3 4】



Gが、CH又はNであり、

Zが、下記式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び (Z-2 3 F) からなる群から選択される1の基であり、

ここで、当該式(Z-1 A)、(Z-1 B)、(Z-5 A)、(Z-5 B)、(Z-1 4 A)、(Z-1 4 B)、(Z-1 4 C)、(Z-1 5 A)、(Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E)

10

20

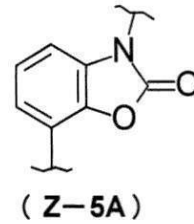
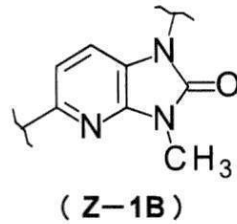
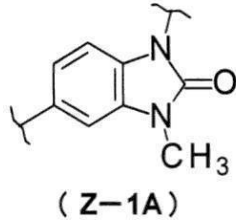
30

40

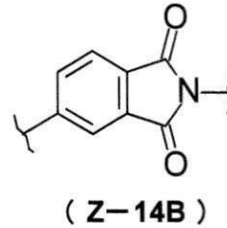
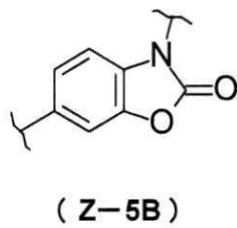
50

及び(Z-2 3 F)中のベンゼン環又は6員ヘテロ環は Linker と結合を形成しており、ただし、GがN場合、Zは (Z-1 6 A)、(Z-1 6 B)、(Z-1 6 C)、(Z-1 6 D)、(Z-2 0 A)、(Z-2 2 A)、(Z-2 3 A)、(Z-2 3 B)、(Z-2 3 C)、(Z-2 3 D)、(Z-2 3 E) 及び(Z-2 3 F)からなる群から選択される1の基である、(2 2 - 2)に記載の化合物又はその塩。

【化 1 3 5 - 1】

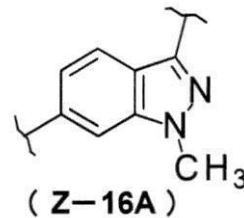
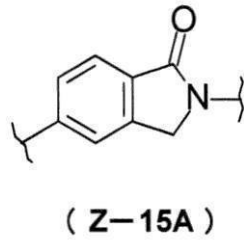
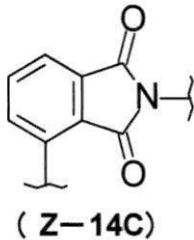


10

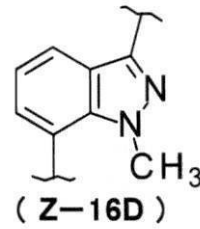
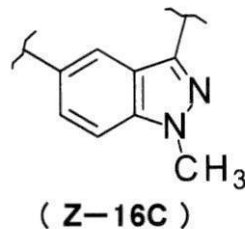


20

【化 1 3 5 - 2】



30



【0 0 7 4】

本発明における式 (X X I I I) の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。
(2 3 - 1) 式 (X X I I I) の化合物又はその塩。

【化 1 3 6】



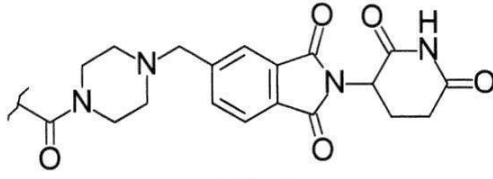
(XX III)

40

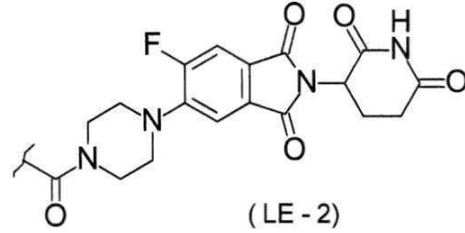
50

(式中、
GDB はG12D変異KRASタンパクへの結合能を有する基であり、
-Linker EUB は、下記式 (LE-1) 乃至式 (LE-37) からなる群から選択される 1 の
基である。)

【化 1 3 7 - 1】

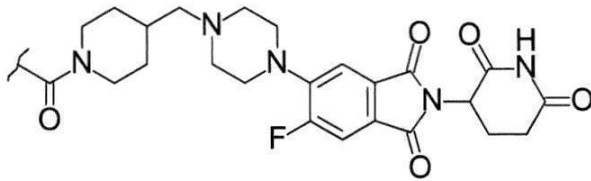


(LE-1)

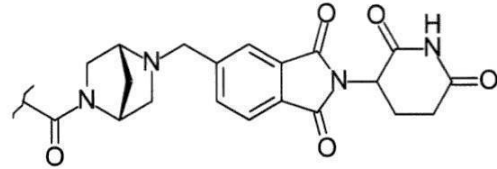


(LE-2)

10



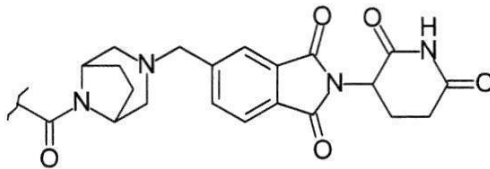
(LE-3)



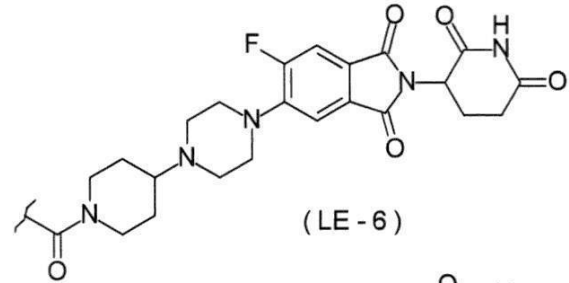
(LE-4)

20

【化 1 3 7 - 2】

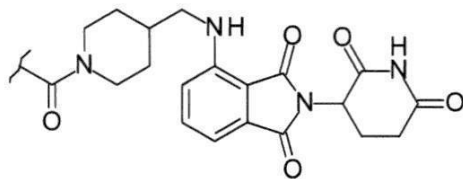


(LE-5)

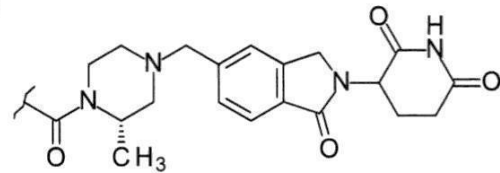


(LE-6)

30



(LE-7)

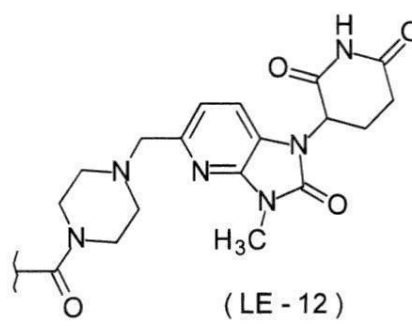
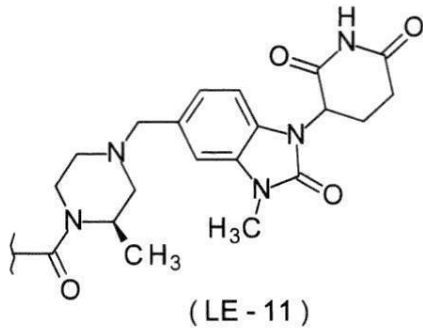
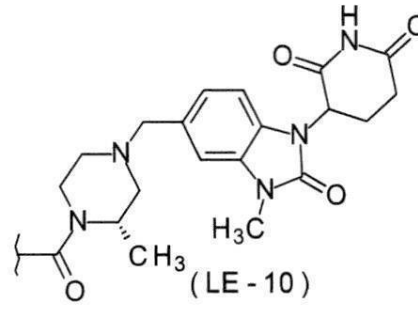
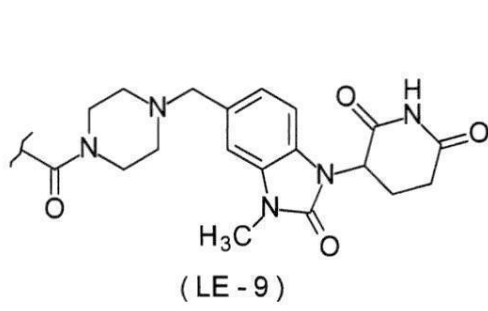


(LE-8)

40

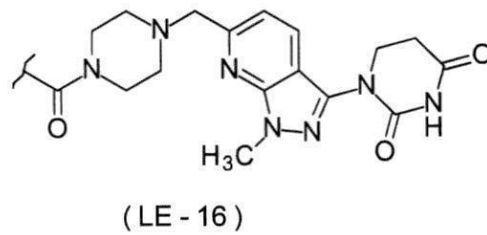
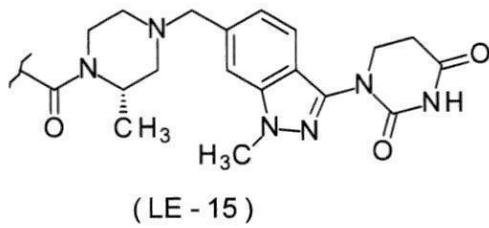
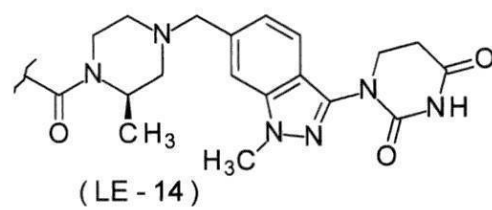
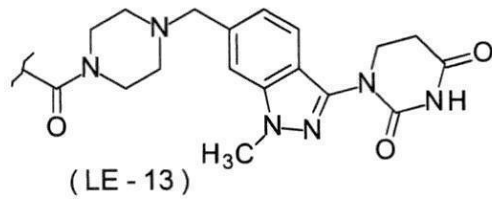
50

【化 1 3 7 - 3】



10

【化 1 3 7 - 4】



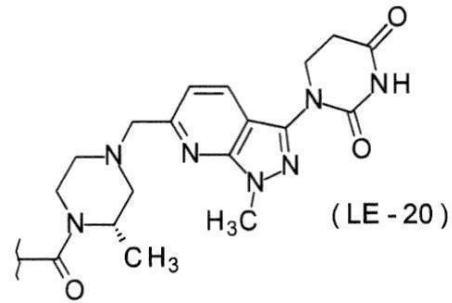
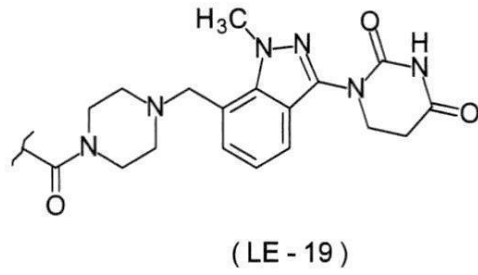
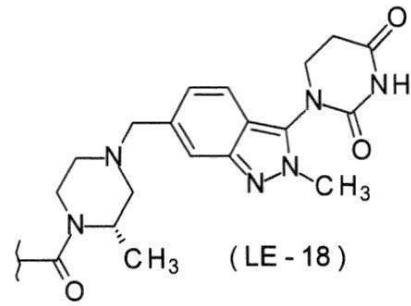
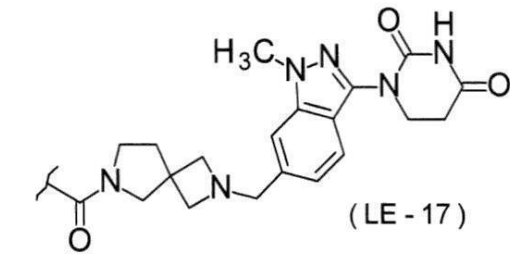
20

30

40

50

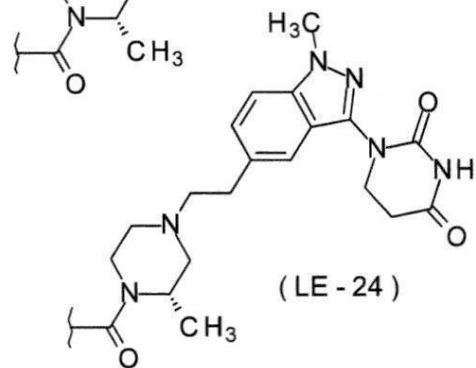
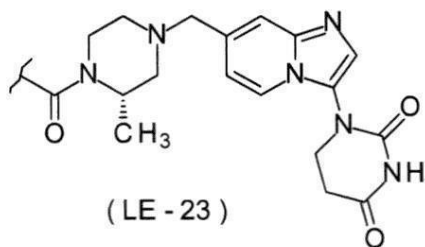
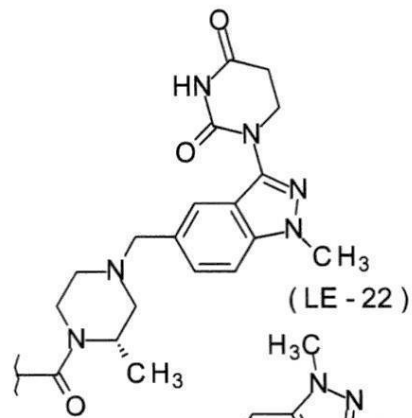
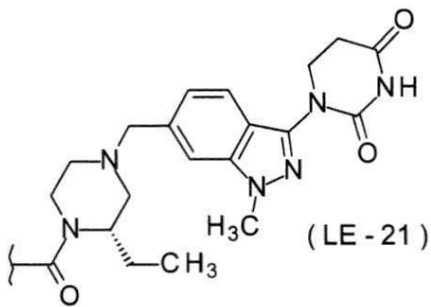
【化 1 3 7 - 5】



10

20

【化 1 3 7 - 6】

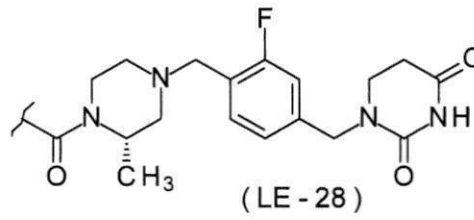
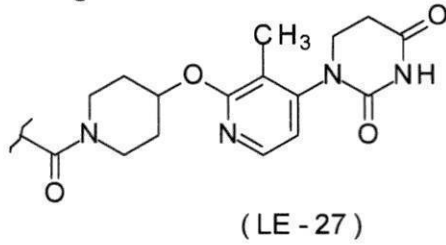
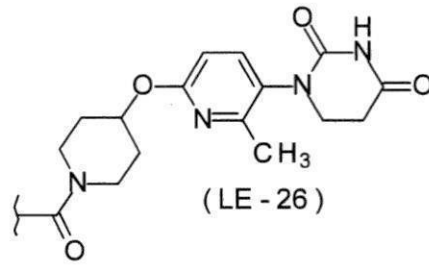
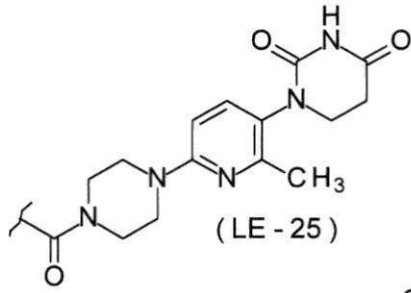


30

40

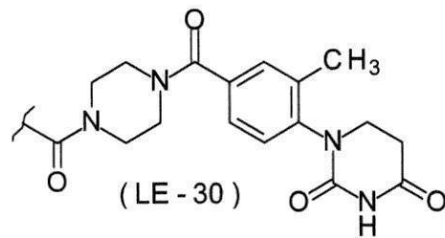
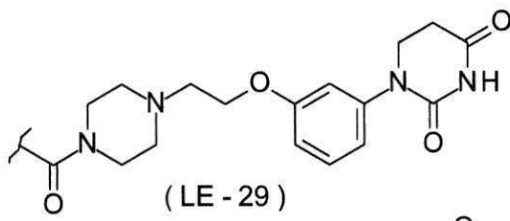
50

【化 1 3 7 - 7】

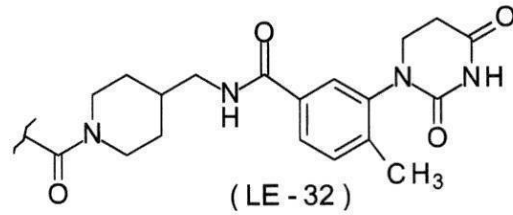
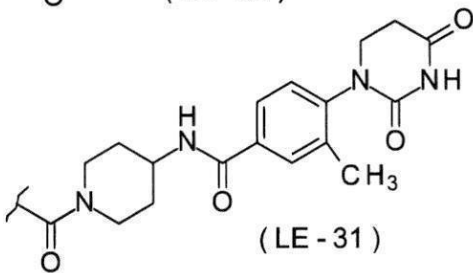


10

【化 1 3 7 - 8】

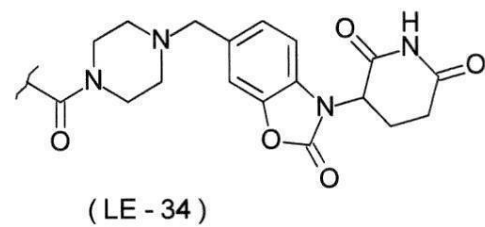
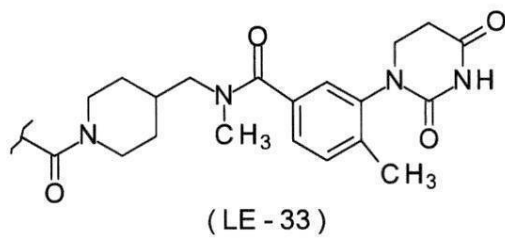


20

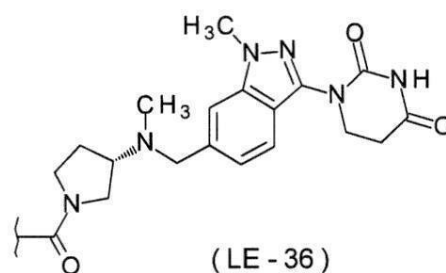
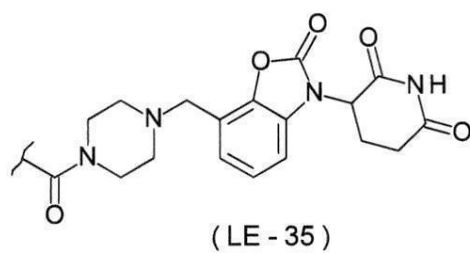


30

【化 1 3 7 - 9】

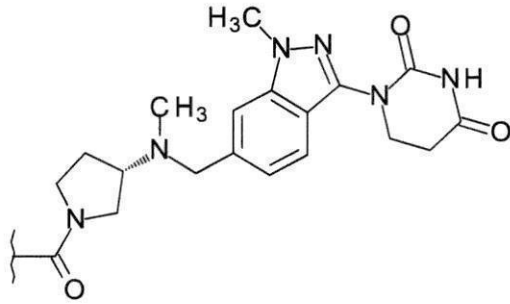


40



50

【化 1 3 7 - 1 0】



(LE-37)

10

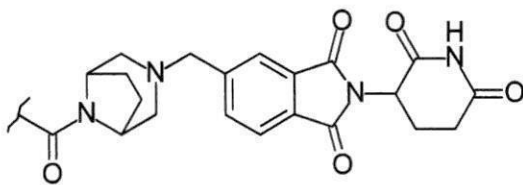
(2 3 - 2)

GDB はG12D変異KRASタンパクへの結合能を有する基であり、

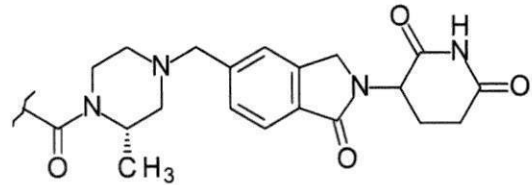
-Linker EUB は、下記式 (LE-5)、式 (LE-8)、式 (LE-10)、式 (LE-20) 又は (LE-23) からなる群から選択される 1 の基である (23-1) に記載の化合物又はその塩。

【化 1 3 8】

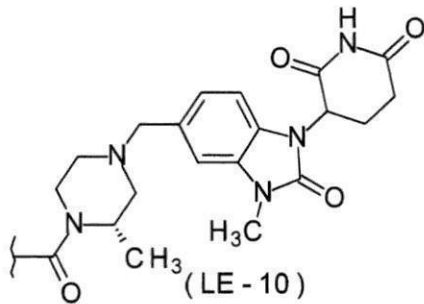
20



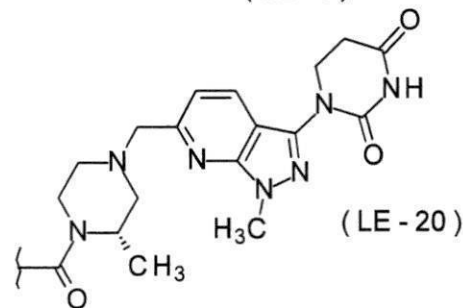
(LE-5)



(LE-8)

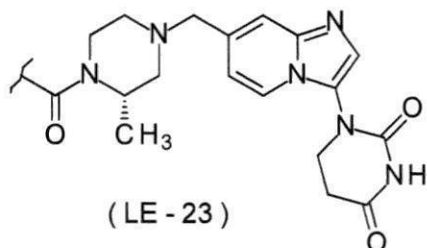


(LE-10)



(LE-20)

30



(LE-23)

40

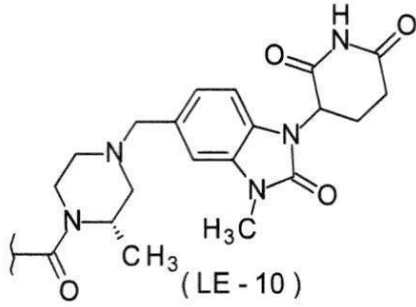
(2 3 - 3)

GDB はG12D変異KRASタンパクへの結合能を有する基であり、

-Linker EUB は、下記式 (LE-10) である (23-2) に記載の化合物又はその塩。

50

【化 1 3 9】



10

【0075】

(23-4)式(XXIII)の化合物又はその塩。

【化140】

GDB—Linker—EUB

(XXIII)

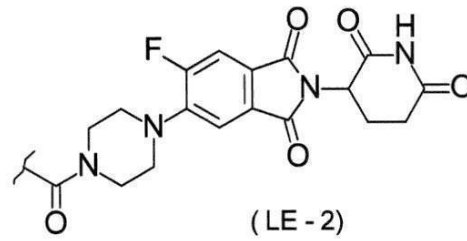
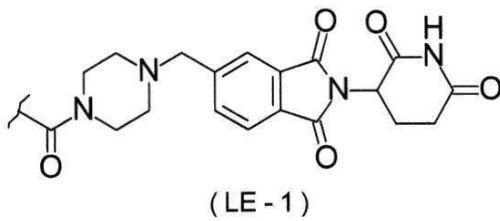
20

(式中、

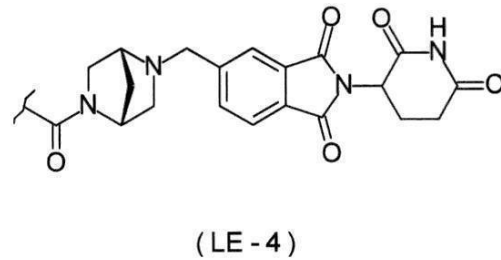
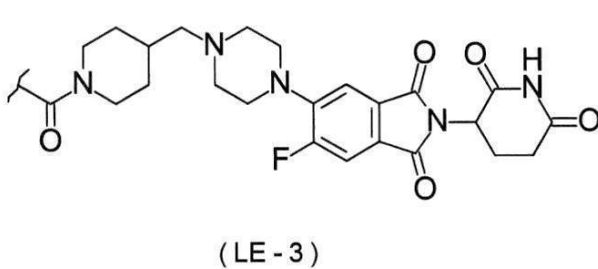
GDBはG12D変異KRASタンパクへの結合能を有する基であり、

-Linker EUBは、下記式(LE-1)乃至式(LE-4)からなる群から選択される1の基である。)

【化141-1】



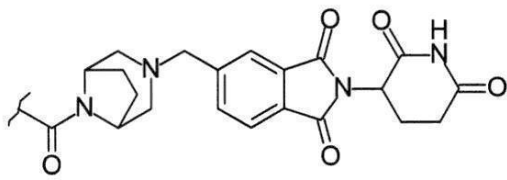
30



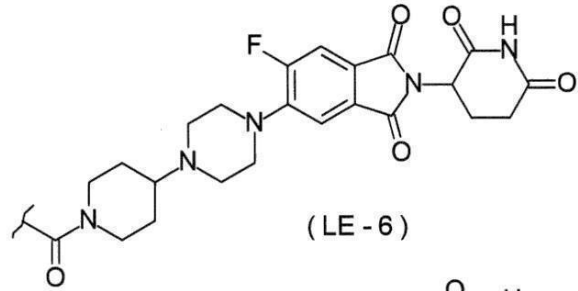
40

50

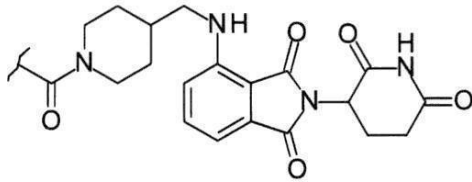
【化 1 4 1 - 2】



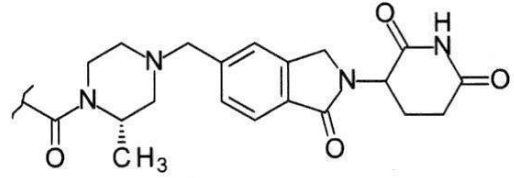
(LE-5)



(LE-6)



(LE-7)



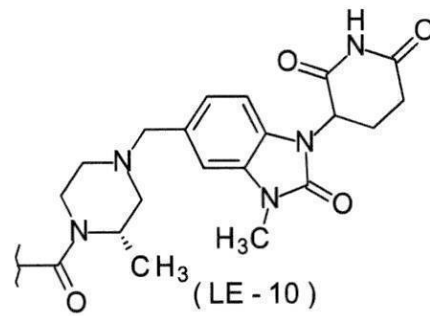
(LE-8)

10

【化 1 4 1 - 3】

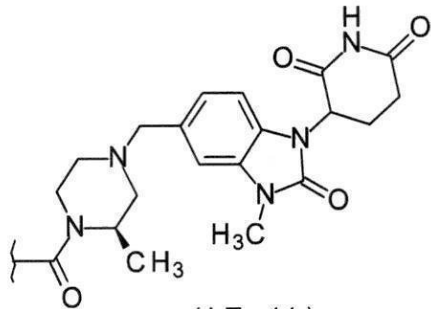


(LE-9)

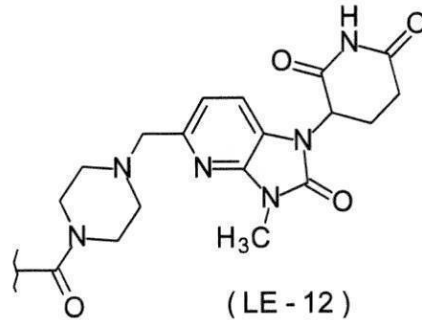


(LE-10)

20



(LE-11)



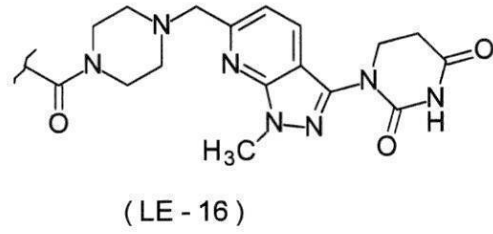
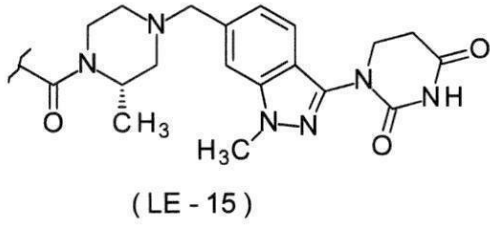
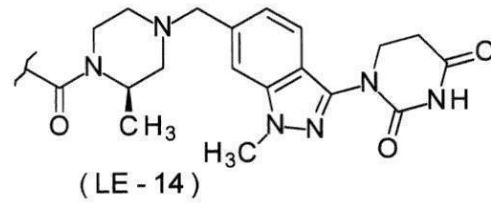
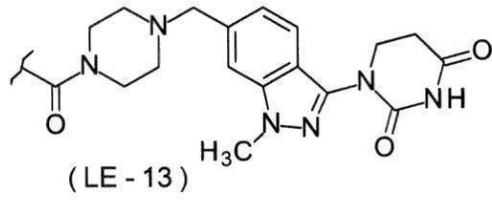
(LE-12)

30

40

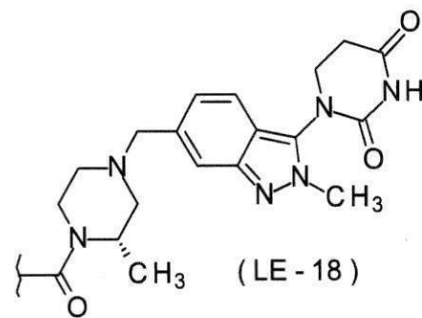
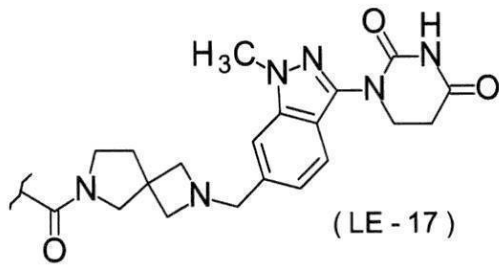
50

【化 1 4 1 - 4】

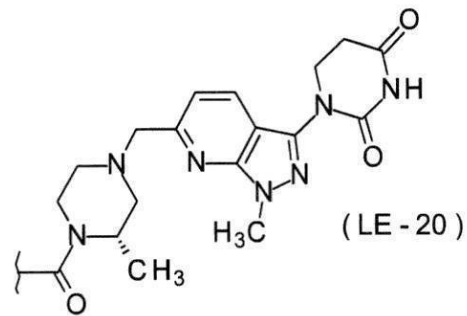
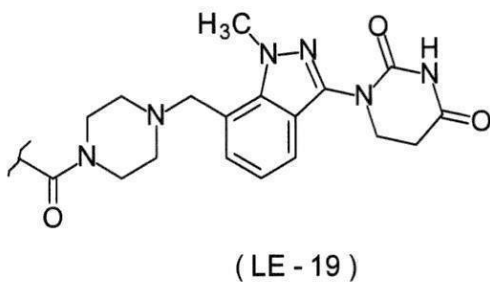


10

【化 1 4 1 - 5】



20

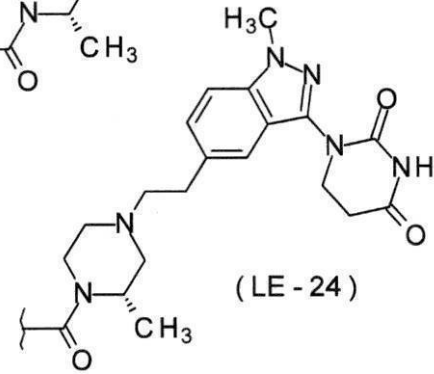
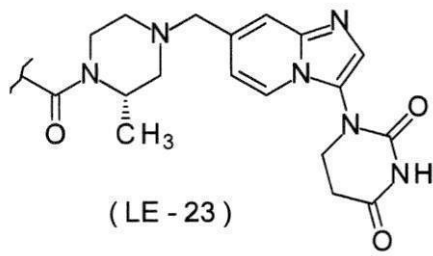
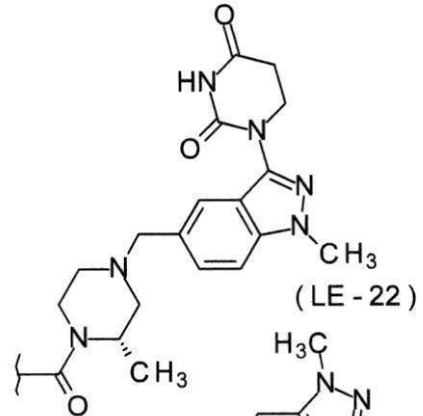
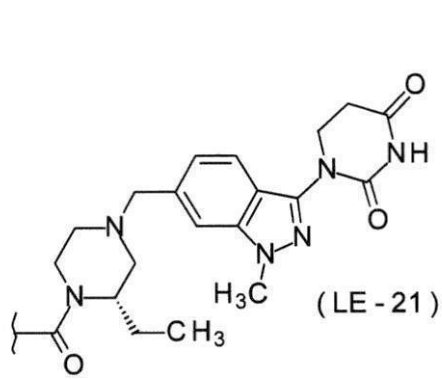


30

40

50

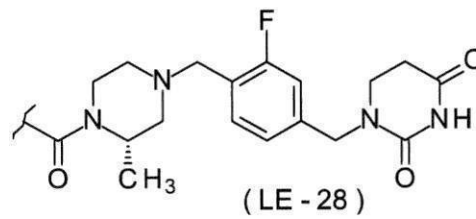
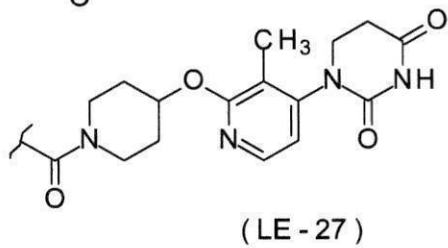
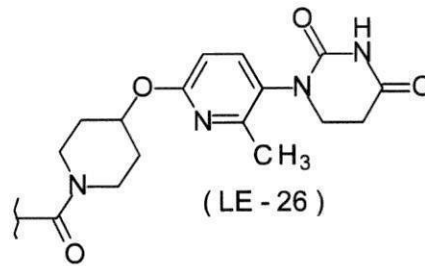
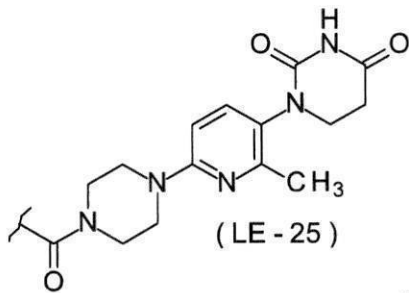
【化 1 4 1 - 6】



10

20

【化 1 4 1 - 7】

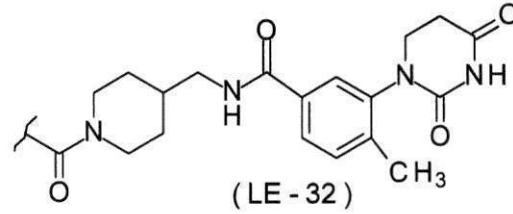
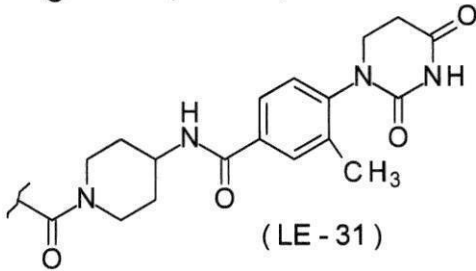
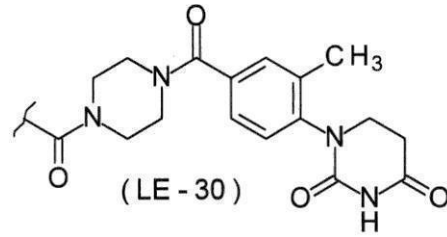
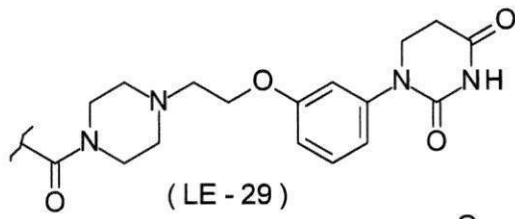


30

40

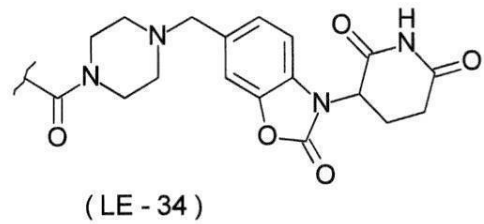
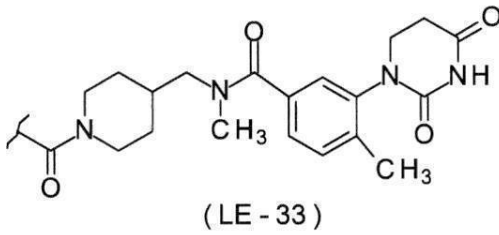
50

【化 1 4 1 - 8】

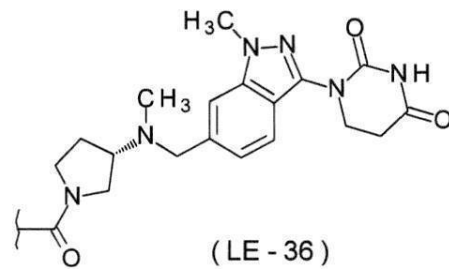
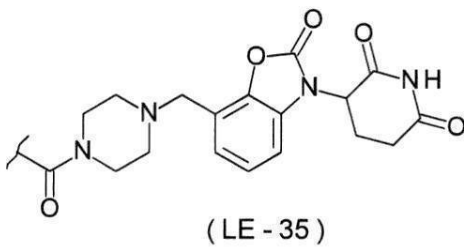


10

【化 1 4 1 - 9】

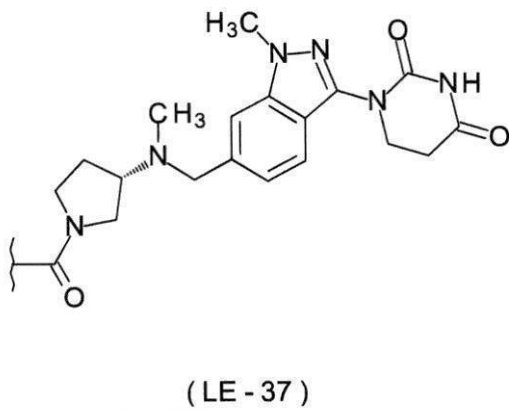


20



30

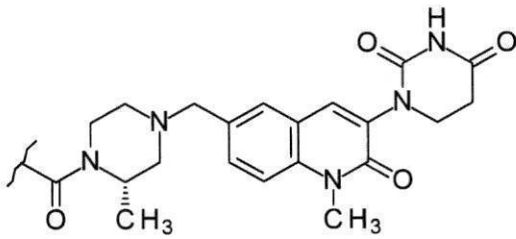
【化 1 4 1 - 10】



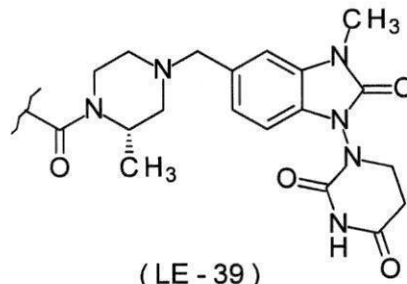
40

50

【化 1 4 1 - 1 1】

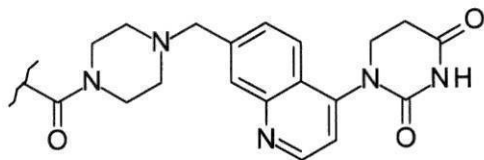


(LE-38)



(LE-39)

10



(LE-40)

20

(2 3 - 5)

GDB はG12D変異KRASタンパクへの結合能を有する基であり、

-Linker EUB は、下記式 (LE-5)、式 (LE-8)、式 (LE-10)、式 (LE-15)

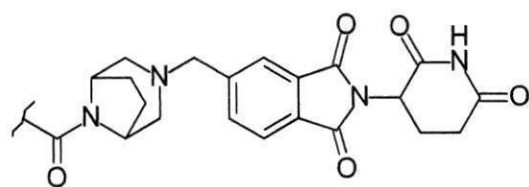
又は (LE-23) からなる群から選択される 1 の基である (23-4) に記載の化合物又はその塩。

30

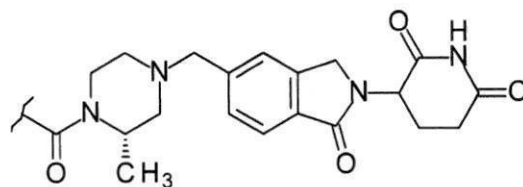
40

50

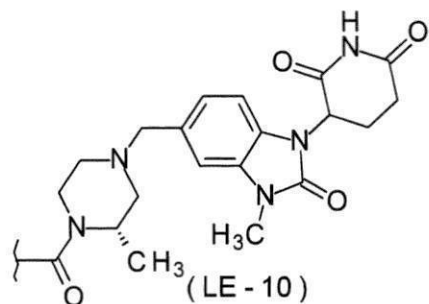
【化 1 4 2】



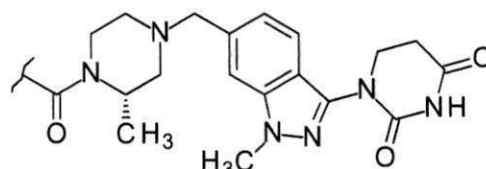
(LE - 5)



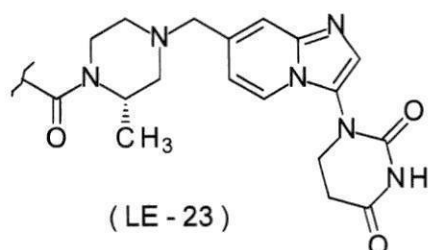
(LE - 8)



(LE - 10)



(LE - 15)



(LE - 23)

【 0 0 7 6 】

式 (I)、式 (X X I)、式 (X X I I) 又は式 (X X I I I) の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式 (I)、式 (X X I)、式 (X X I I) 又は式 (X X I I I) の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、若しくはそれらの混合物も包含する。

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

【 0 0 7 7 】

さらに、本発明は、式 (I)、式 (X X I)、式 (X X I I) 又は式 (X X I I I) で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 1985, 5, p.2157-2161や、「医薬品の開発」、第7巻 分子設計、廣川書店、1990年、p.163-198に記載の基が挙げられる。

【 0 0 7 8 】

また、式 (I)、式 (X X I)、式 (X X I I) 又は式 (X X I I I) の化合物の塩とは、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合があります。例えば、P. Heinrich Stahl著、Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use、Wiley-VCH、2008年に記載の塩が挙げられる。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸

10

20

30

40

50

、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン、リシン、オルニチン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

【0079】

さらに、本発明は、式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。

【0080】

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

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

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

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

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

【0081】

(製造法)

式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物及びその塩は、その基本構造若しくは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、P. G. M. Wuts及びT. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なった後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、若しくは得られた式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

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

【0082】

本明細書において、以下の略号を用いることがある。

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、DMAc：N,N-ジメチルアセトアミド、THF：テト

10

20

30

40

50

ラヒドロフラン、MeCN：アセトニトリル、MeOH：メタノール、EtOH：エタノール、iPrOH：イソプロピルアルコール、tBuOH：tert-ブチルアルコール、DOX：1,4-ジオキサソ、DMSO：ジメチルスルホキシド、TEA：トリエチルアミン、DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン、tBuOK：カリウムtert-ブトキシド、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂：[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、Pd/C：パラジウム炭素、PyBOP：(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸、iPr₂O：ジイソプロピルエーテル、HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート、DABCO：1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、TfOH：トリフルオロメタンスルホン酸、COMU：N-[(1Z)-1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン]アミノ}オキシ)(モルホリン-4-イル)メチレン]-N-メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスファート、NMM：N-メチルモルホリン、CDI：1,1'-カルボジイミダゾール、NMO：N-メチルモルホリンNオキシド、LHMDS：リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、NHMDS：ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、DMEDA：N,N'-ジメチルエチレンジアミン、Triton B：水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、Xantphos：4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、Ruphos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシドフェニル、Xphos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル、BINAP：2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル。

10

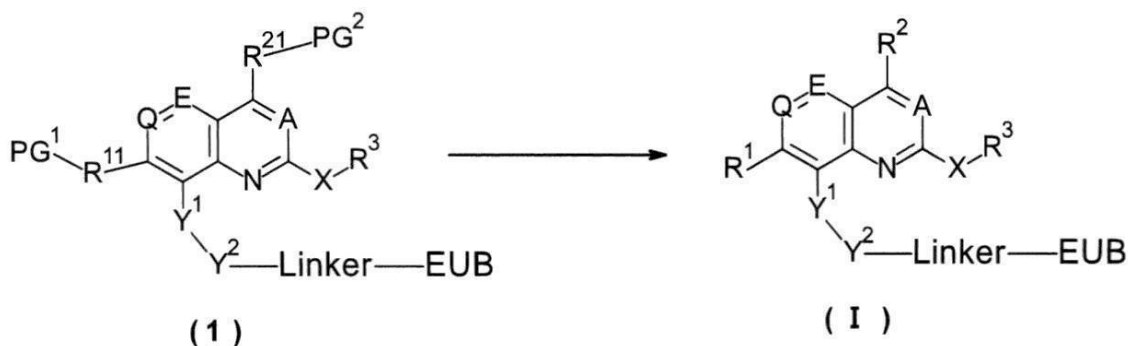
【0083】

20

(第一製法)

本製法は式(1)の化合物又はその塩を製造する第一の方法である。

【化143】



30

(式中PG¹-R¹¹は、R¹に含まれるNH又はOHに保護基であるPG¹が結合した基であり、PG²-R²¹は、R²に含まれるNH又はOHに保護基であるPG²が結合した基である。以下同様)

【0084】

式(I)の化合物は、化合物(1)を酸性条件下で脱保護反応条件に付すことにより得ることができる。ここで、酸性条件下で脱保護可能な保護基の例には、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基、メトキシメチル基、ジメチルメタンジイル基、tert-ブチルスルフィニル基等が挙げられる。

40

この反応では、化合物(1)と同当量若しくは過剰当量の脱保護試薬を用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる脱保護試薬の例としては、特に限定されないが、塩化水素(DOX溶液)、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸、及びこれらの混合物が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、MeOH、EtOH等のアルコール類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロメタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、MeCN、TfOH又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。

50

また、保護基を選択することで、接触水素化反応又は塩基性条件下により脱保護を行うこともできる。接触水素化反応で脱保護可能な保護基の例には、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。また、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム等のフッ化物イオン源により脱保護を行うこともできる。保護基の例には、tert-ブチル(ジメチル)シリル基、(トリメチルシリル)エトキシメチル基等が挙げられる。塩基性条件で脱保護可能な保護基の例には、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基等が挙げられる。また、PG1、PG2として、異なる脱保護条件で脱保護できる保護基をそれぞれ選択し、段階的に脱保護を行うこともできる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

ウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第5版、2014年)」。

10

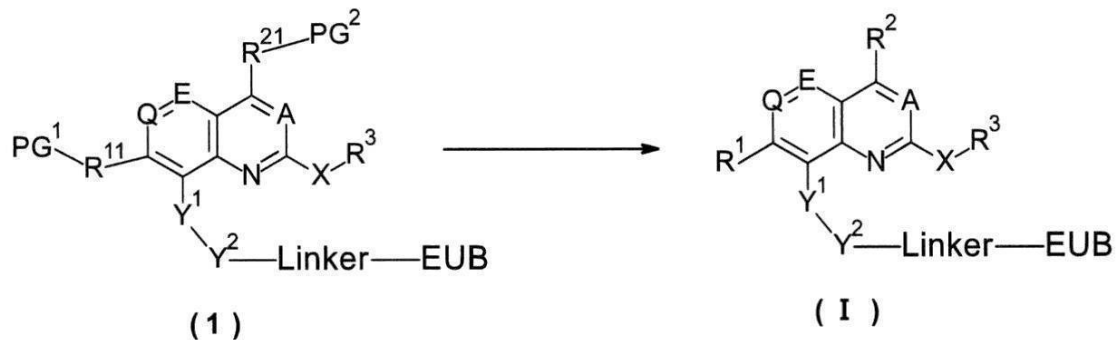
なお、原料である化合物(1)が軸不斉を有する場合、化合物(1)を一旦分離して得られた立体異性体を用いて本反応を行っても良い。

【0085】

(第二製法)

本製法は式(1)の化合物の塩を製造する第二の方法である。

【化144】



20

【0086】

式(I)の化合物又はその塩は、化合物(1)を酸性条件下で脱保護反応条件に付した後、塩基性条件下で処理することでフリー体として単離し、その後、造塩反応条件に付すことにより得ることができる。ここで、酸性条件下で脱保護可能な保護基の例には、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基、メトキシメチル基、ジメチルメタンジイル基、tert-ブチルスルフィニル基等が挙げられる。

30

この反応では、化合物(1)と同当量若しくは過剰当量の脱保護試薬を用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌し、塩基性水溶液で処理した後フリー体として単離する。その後、同当量若しくは過剰当量の酸性試薬を用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる脱保護試薬の例としては、特に限定されないが、塩化水素(DOX溶液)、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸、及びこれらの混合物が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、MeOH、EtOH等のアルコール類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロメタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、MeCN、TfOH又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。ここで用いられる酸性試薬の例としては、塩化水素(DOX溶液)、リン酸、p-トルエンスルホン酸等の酸が挙げられる。ここで用いられる塩基性水溶液の例としては、特に限定されないが、炭酸水素ナトリウム水溶液等が挙げられる。

40

また、保護基を選択することで、接触水素化反応又は塩基性条件下により脱保護を行うこともできる。接触水素化反応で脱保護可能な保護基の例には、ベンジル基、p-メトキシ

50

ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。また、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等のフッ化物イオン源により脱保護を行うこともできる。保護基の例には、*tert*-ブチル(ジメチル)シリル基、(トリメチルシリル)エトキシメチル基等が挙げられる。塩基性条件で脱保護可能な保護基の例には、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基等が挙げられる。また、PG1、PG2として、異なる脱保護条件で脱保護できる保護基をそれぞれ選択し、段階的に脱保護を行うこともできる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

ウツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第5版、2014年)」。

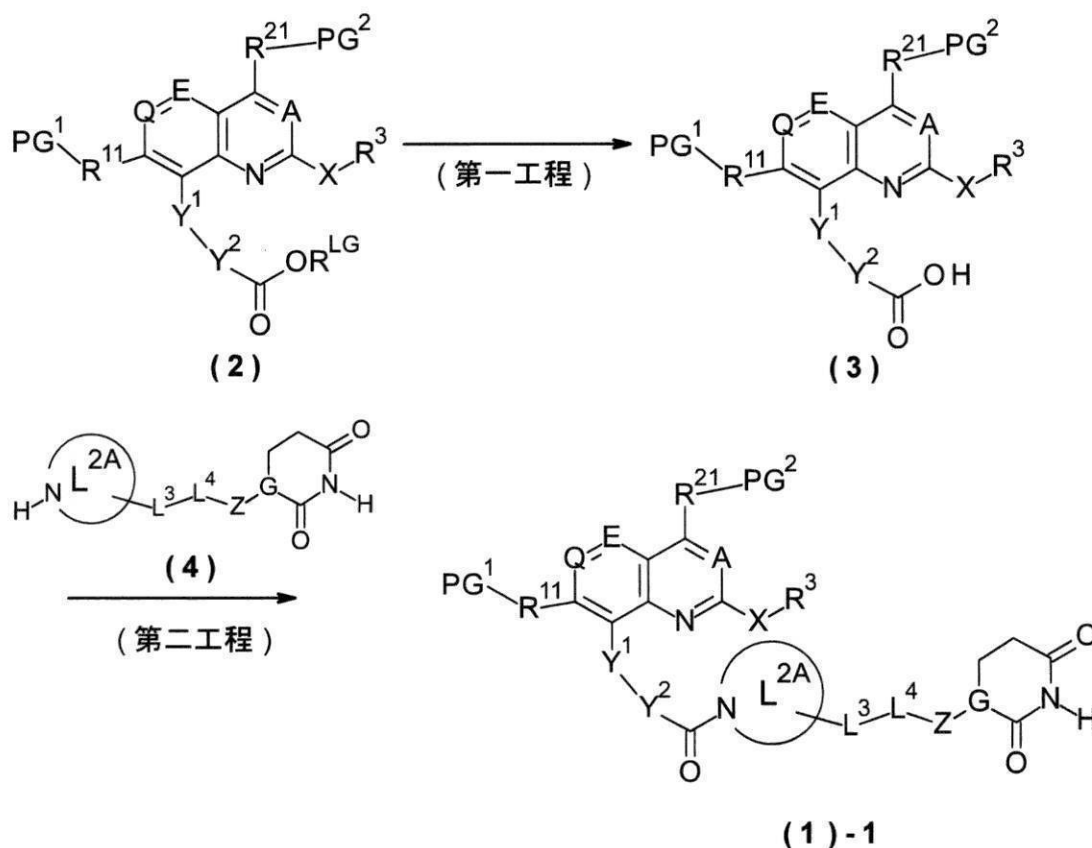
なお、原料である化合物(1)が軸不斉を有する場合、化合物(1)を一旦分離して得られた立体異性体を用いて本反応を行っても良い。

【0087】

(原料製法1)

本製法は第一製法及び第二製法の原料である化合物(1)に含まれる化合物(1) 1を製造する方法である。

【化145】



(式中L^{2A}は、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルを示し、R^{LG}はC₁₋₁₂アルキル基を示す。以下同様)

【0088】

(第一工程)

本工程は化合物(2)を加水分解条件に付すことにより、化合物(3)を得る工程である。

この反応では、化合物(2)と同当量若しくは過剰当量の加水分解試薬を用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常1時間から5日間攪拌することによって行

われる。ここで用いられる加水分解試薬の例としては、特に限定はされないが、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化トリメチルスズ等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、水及びこれらの混合物等が挙げられる。

【0089】

(第二工程)

本工程は化合物(3)と化合物(4)を縮合反応条件に付すことにより、化合物(1)-1を得る工程である。

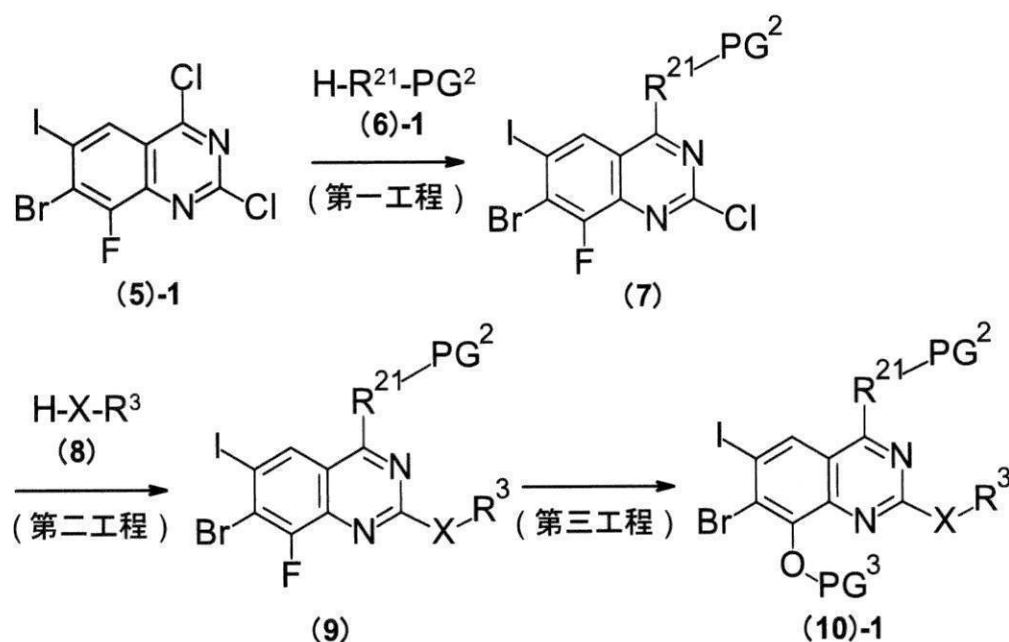
この反応では、化合物(3)と化合物(4)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物に縮合剤、塩基を加え反応に不活性な溶媒中、室温下において、通常1時間から1日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる縮合剤の例としては、特に限定はされないが、HATU、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド又はその塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、COMU、PyBOP等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド及びこれらの混合物が挙げられる。

【0090】

(原料製法2)

本製法は原料製法1の原料である化合物(2)に含まれる化合物(2)-1を製造する第一の方法である。

【化146-1】



10

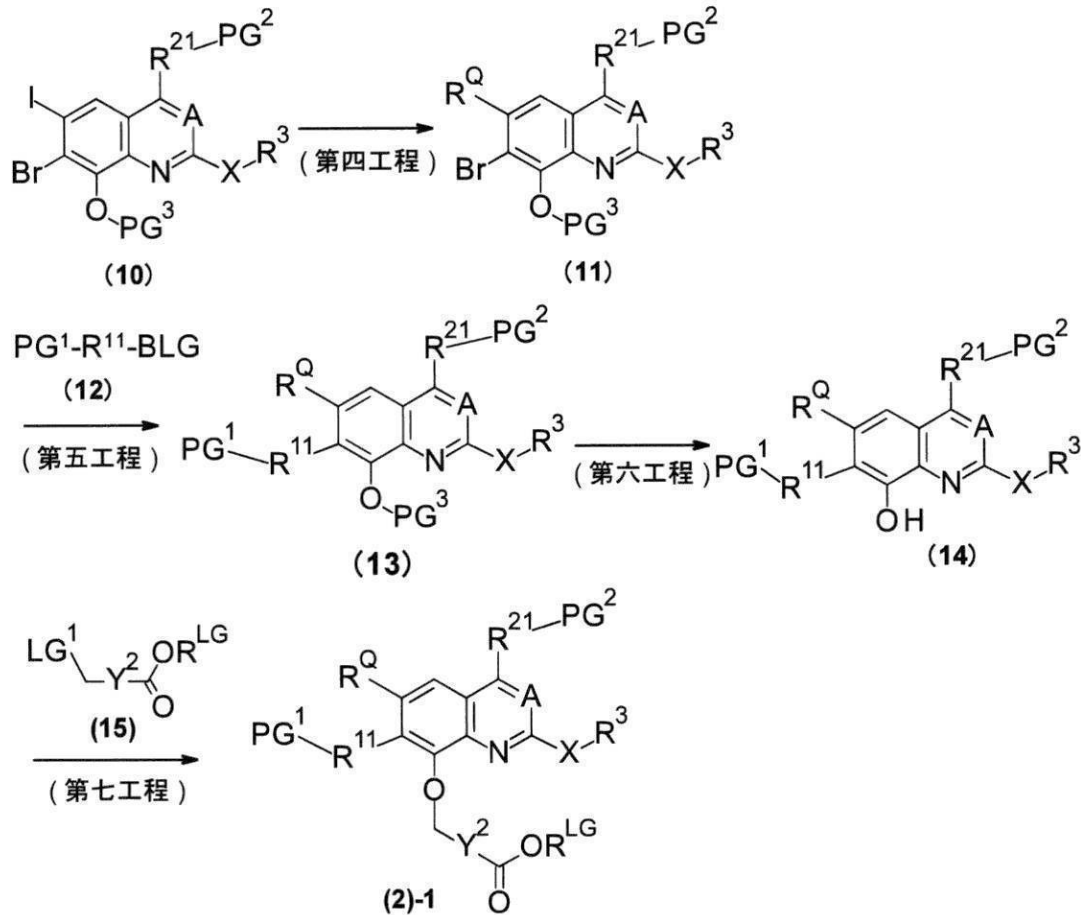
20

30

40

50

【化 1 4 6 - 2】



(式中、PG³はOHの保護基、LG¹は脱離基、BLGはボロン酸基、ボロン酸ピナコールエステル基などのボロン酸の保護基により保護されたボロン酸基、又はトリフルオロホウ酸塩基(以下、ボロン酸基等と記載する場合がある)を示す。ここで示す脱離基の例には、Cl、Br、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。以下同様)

【0091】

(第一工程)

本工程は化合物(5)-1と化合物(6)-1とのイプソ置換反応により化合物(7)を製造する方法である。

本反応は、化合物(5)-1と化合物(6)-1とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0 から120 において、通常0.1時間~5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、脱水THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMAc、DMSO、酢酸エチル、MeCN、NMP及びこれらの混合物が挙げられる。TEA、DIPEA、NMM、DABCO、tBuOK等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、化合物(5)-1と化合物(6)-1との溝呂木ヘック反応により得られた化合物を、接触水素化反応することで化合物(7)を製造しうる。

〔文献〕

Chem. Rev., 2003, 103, p.2945-2964

【 0 0 9 2 】

(第二工程)

本工程は化合物 (7) と化合物 (8) とのイブソ置換反応により化合物 (9) を製造する方法である。

反応条件は原料製法 2 の第一工程と同様である。

また、化合物 (8) の水素原子をハロゲンに変換した化合物と化合物 (7) との根岸カップリングにより化合物 (9) を製造しうる。

[文献]

ACC. Chem. Res., 1982, 15, p.340-348

【 0 0 9 3 】

(第三工程)

本工程は化合物 (9) と PG³-OH とのイブソ置換反応により化合物 (10) - 1 を製造する方法である。

ここで用いられる PG³-OH の例としては、ベンジルアルコール、p - メトキシベンジルアルコール及び 1-フェニルエタノールが挙げられる。

反応条件は原料製法 2 の第一工程と同様である。

【 0 0 9 4 】

(第四工程)

本工程は、本合成法第三工程で得られた化合物 (10) - 1、及び、後述する (原料製法 9 の第三工程) で得られる化合物 (10) - 2 のいずれも含む化合物 (10) と、R^Q-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物 (11) を製造する方法である。ここで用いられるボロン酸基等の例としては、特に限定はされないが、ボロン酸基、ボロン酸エステル基、ボロン酸ピナコールエステル基、トリオールボレート塩基、及びトリフルオロホウ酸塩基が挙げられる。

本反応は、化合物 (10) と R^Q-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温から加熱還流下、好ましくは、20 から 140 で、通常 0.1 時間 ~ 5 日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、MeOH、EtOH、イソプロピルアルコール、ブタノール、アミルアルコール等のアルコール類、DMF、DMSO、MeCN、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、水及びこれらの混合物が挙げられる。塩基としては、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン付加物、(1E,4E) - 1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン / パラジウム (3 : 2)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホン酸塩、酢酸パラジウム (II)、メシル [(トリ-t-ブチルホスフィン) -2-(2'-アミノビフェニル)] パラジウム (II) 等が挙げられる。ジシクロヘキシル (2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル) ホスフィン、ジシクロヘキシル (2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル] -2-イル) ホスフィン、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン、ジ (アダマンタン-1-イル) (ブチル) ホスフィン等の配位子の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) のプレ触媒を本反応のパラジウム触媒として用いることができる。また、混合物をマイクロ波照射により加熱することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[文献]

10

20

30

40

50

J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p.4685-4696

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

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

化合物(10)のPd触媒と還元剤を用いる脱ヨウ素化反応により、化合物(11)(ここでR^Qは水素)を製造しうる。

〔文献〕

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

【0095】

(第五工程)

本工程は化合物(11)と化合物(12)との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(13)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

なお、化合物(13)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、PG¹が保護基である化合物(13)又は化合物(13)を脱保護反応に付すことにより得られる化合物(例えば化合物(14))を、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

【0096】

(第六工程)

本工程は化合物(13)の接触水素化反応による脱保護を行うことにより化合物(14)を製造する方法である。

本反応は、化合物(13)を水素雰囲気下、常圧から加圧下で、MeOH、EtOH、酢酸エチル等の反応に不活性な溶媒中、金属触媒存在下で、冷却下から加熱下、好ましくは室温で、1時間~5日間攪拌することにより行うことができる。金属触媒としては、Pd/C、パラジウム黒等のパラジウム触媒、白金板、酸化白金等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒等が用いられる。PG¹の保護基として、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が用いられている場合、その脱保護を抑制するために、塩基をもちいることがある。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定されないが、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

なお、化合物(14)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られるが、PG¹が保護基である化合物(14)又は化合物(14)を脱保護反応に付すことにより得られる化合物を、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

日本化学会編、「実験化学講座」、第5版、第13巻、丸善、2004年

【0097】

(第七工程)

本工程は化合物(14)と化合物(15)との反応により化合物(2)-1を製造する方法である。

本反応は、化合物(14)と化合物(15)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0 から80 において、通常0.1時間から5日間反応させることにより行われる。ここで用いられる溶媒としては、特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、MeOH、EtOH等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としては、特に限定されないが、例えばTEA、DIPEA、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、n-ブチルリチウム、tBuOK等の有機塩基、水

10

20

30

40

50

酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム等の相間移動触媒の存在下で反応を行うことが有利な場合がある。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

日本化学会編、「実験化学講座」、第5版、第14巻、丸善、2005年

なお、化合物(2)-1は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られるが、PG¹が保護基である化合物(2)-1又は化合物(2)-1を脱保護反応に付すことにより得られる化合物を、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

10

さらに化合物(15)は、LG¹に相当する部分がヒドロキシ基である化合物を塩基の存在下、スルホン化することによりLG¹がスルホンオキシ基である化合物を製造することができる。ここで用いられるスルホン化試薬の例としては、特に限定されないが、例えばメタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホン酸無水物等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定されないが、例えばTEA、DIPEA、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

Synthesis 1999, 9, p.1633-1636

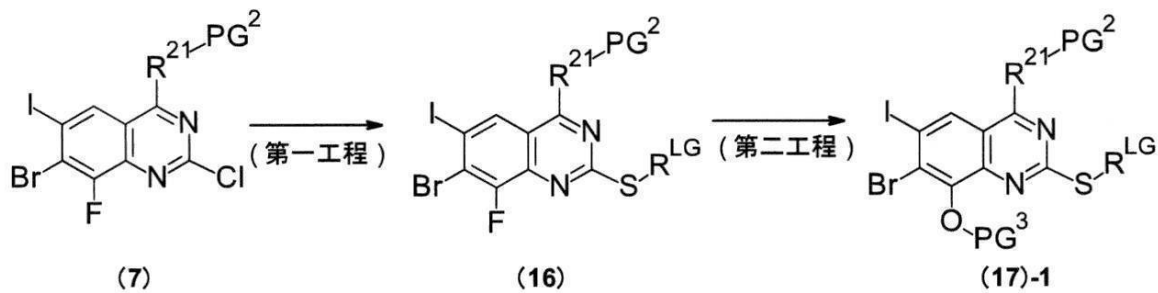
【0098】

(原料製法3)

20

本製法は原料製法1の原料である化合物(2)に含まれる化合物(2)-1を製造する第二の方法である。

【化147-1】

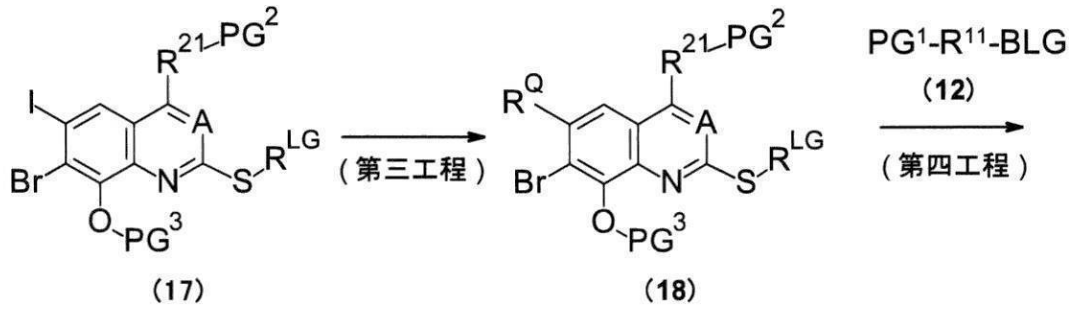


30

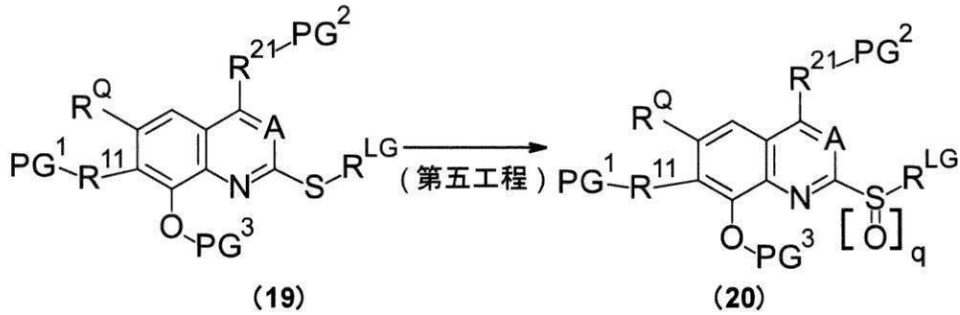
40

50

【化 1 4 7 - 2】

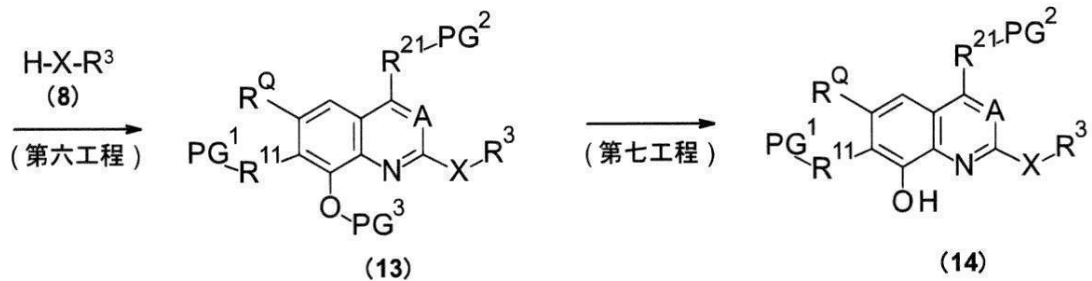


10

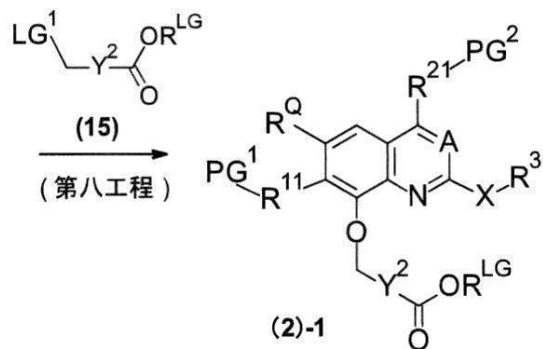


20

【化 1 4 7 - 3】



30



40

(式中、qは1又は2を示す。以下同様)

【0099】

(第一工程)

本工程は化合物(7)と $\text{R}^{\text{LG}}\text{-SH}$ とのイプソ置換反応により化合物(16)を製造する方法である。ここで用いられる $\text{R}^{\text{LG}}\text{-SH}$ の例としては、 C_{1-12} アルキルチオール、例えばエタンチオール、ドデカンチオールが挙げられる。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0100】

(第二工程)

本工程は化合物(16)と $\text{PG}^3\text{-OH}$ とのイプソ置換反応により化合物(17)-1を製

50

造する方法である。ここで用いられるPG³-OHの例としては、ベンジルアルコール、p - メトキシベンジルアルコール及び1-フェニルエタノールが挙げられる。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0101】

(第三工程)

本工程は、本合成法第二工程で得られた化合物(17)-1、及び、後述する(原料製法8の第四工程)で得られる化合物(17)-2のいずれも含む化合物(17)とR^Q-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(18)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

化合物(17)のPd触媒と還元剤を用いる脱ヨウ素化反応により、化合物(18)(ここでR^Qは水素)を製造しうる。

[文献]

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

【0102】

(第四工程)

本工程は化合物(18)と化合物(12)との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(19)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

なお、化合物(19)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(19)は通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。また、化合物(19)を脱保護して、立体異性体を単離後、再度保護基で保護することにより、化合物(19)の立体異性体を単離することもできる。

再度保護する場合の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

【0103】

(第五工程)

本工程は化合物(19)の酸化反応により化合物(20)を製造する方法である。

本反応は、化合物(19)を反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは、20 から80 で、通常0.1時間から3日間、同等量若しくは過剰当量の酸化剤で処理する。本反応においては、m-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、次亜塩素酸ナトリウム、又は過酸化水素を用いた酸化が好適に用いられる。溶媒の例としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN、及びこれらの混合物が挙げられる。他の酸化剤の例としては、クメンヒドロペルオキシド、オキシソ、活性二酸化マンガ、クロム酸、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム等が挙げられる。

[文献]

日本化学会編、「実験化学講座」、第5版、第17巻、丸善、2004年

【0104】

(第六工程)

本工程は化合物(20)と化合物(8)とのイブソ置換反応により化合物(13)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

なお、化合物(13)が軸不斉を有する場合、立体異性体の混合物として得られるが、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

【0105】

10

20

30

40

50

(第七工程)

本工程は化合物 (1 3) の接触水素化反応による脱保護を行うことにより化合物 (1 4) を製造する方法である。

反応条件は原料製法 2 の第六工程と同様である。

なお、化合物 (1 4) は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物 (1 4) は、通常分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

【 0 1 0 6 】

(第八工程)

本工程は化合物 (1 4) と化合物 (1 5) との反応により化合物 (2) - 1 を製造する方法である。

反応条件は原料製法 2 の第七工程と同様である。

なお、化合物 (2) - 1 は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物 (2) - 1 は、通常分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。また、化合物 (2) - 1 を脱保護して、立体異性体を単離後、再度保護基で保護することにより、化合物 (2) - 1 の立体異性体を単離することもできる。

再度保護する場合の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

【 0 1 0 7 】

(原料製法 4)

本製法は原料製法 1 の原料である化合物 (2) に含まれる化合物 (2) - 1 を製造する第三の方法である。

10

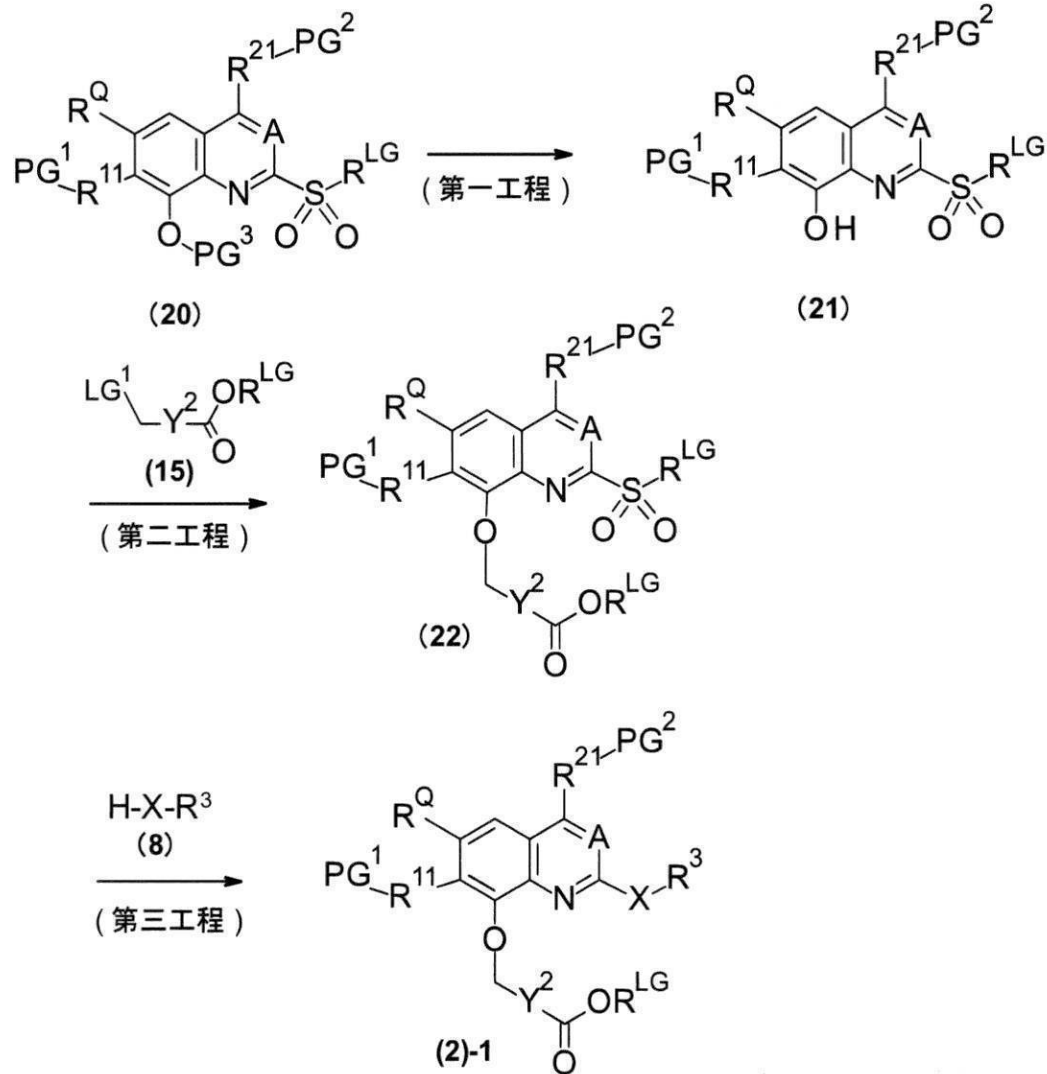
20

30

40

50

【化 1 4 8】



10

20

30

【 0 1 0 8】

(第一工程)

本工程は化合物(20)の接触水素化反応による脱保護を行うことにより化合物(21)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第六工程と同様である。

なお、化合物(21)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(21)は、通常分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

40

【 0 1 0 9】

(第二工程)

本工程は化合物(21)と化合物(15)とのアルキル化反応により化合物(22)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第七工程と同様である。

なお、化合物(22)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(22)は、通常分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。また、化合物(22)を脱保護して、立体異性体を単離後、再度保護基で保護することにより、化合物(22)の立体異性体を単離することも

50

できる。

再度保護する場合の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

【0110】

(第三工程)

本工程は化合物(22)と化合物(8)とのイプソ置換反応により化合物(2)-1を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

なお、化合物(2)-1は軸不斉を有する場合があり、立体異性体の混合物として得られるが、化合物(2)-1又は化合物(2)-1を脱保護反応に付すことにより得られる化合物を、通常分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

10

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

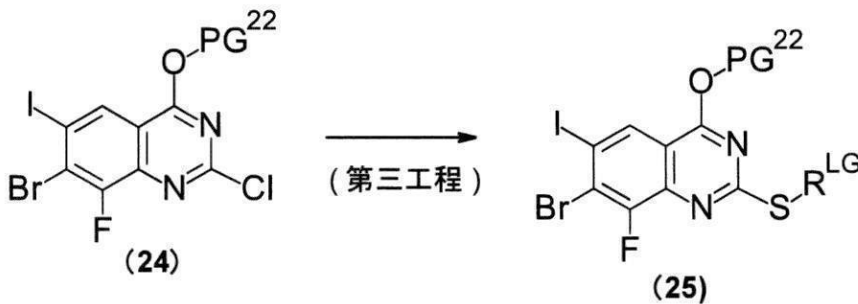
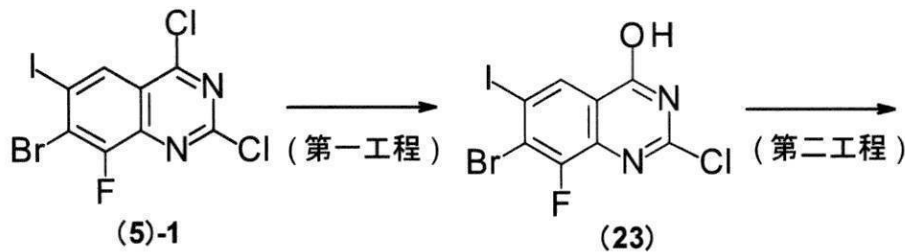
【0111】

(原料製法5)

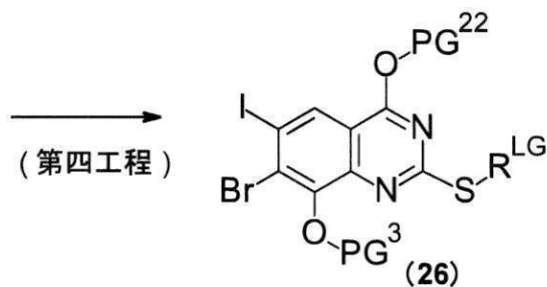
本製法は原料製法1の原料である化合物(2)に含まれる化合物(2)-2を製造する第一の方法である。

【化149-1】

20



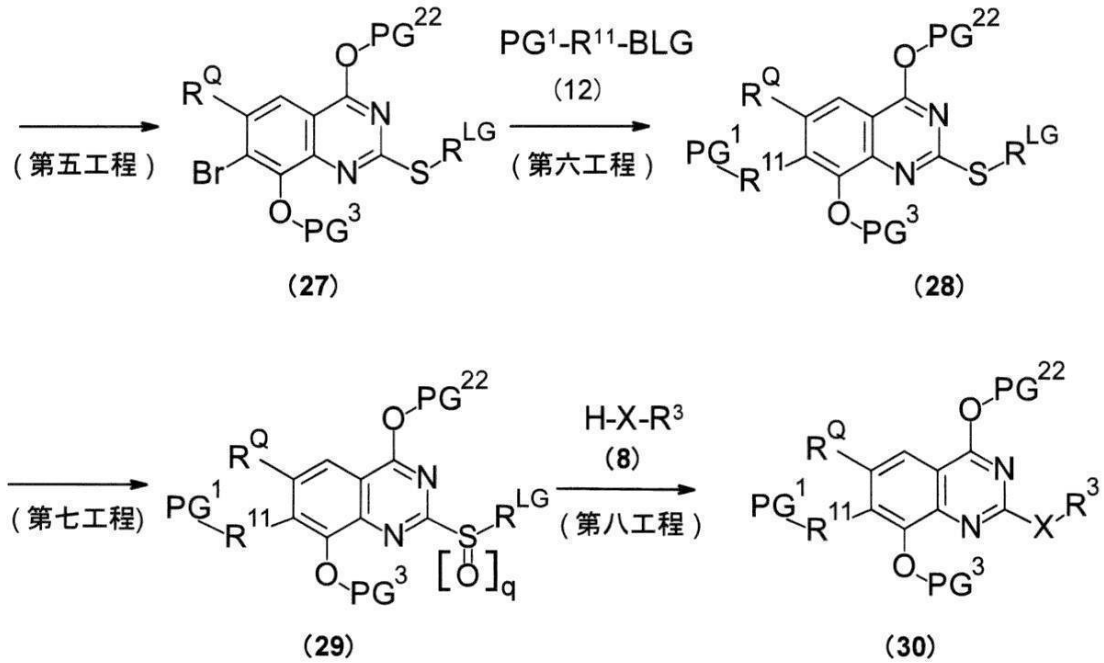
30



40

50

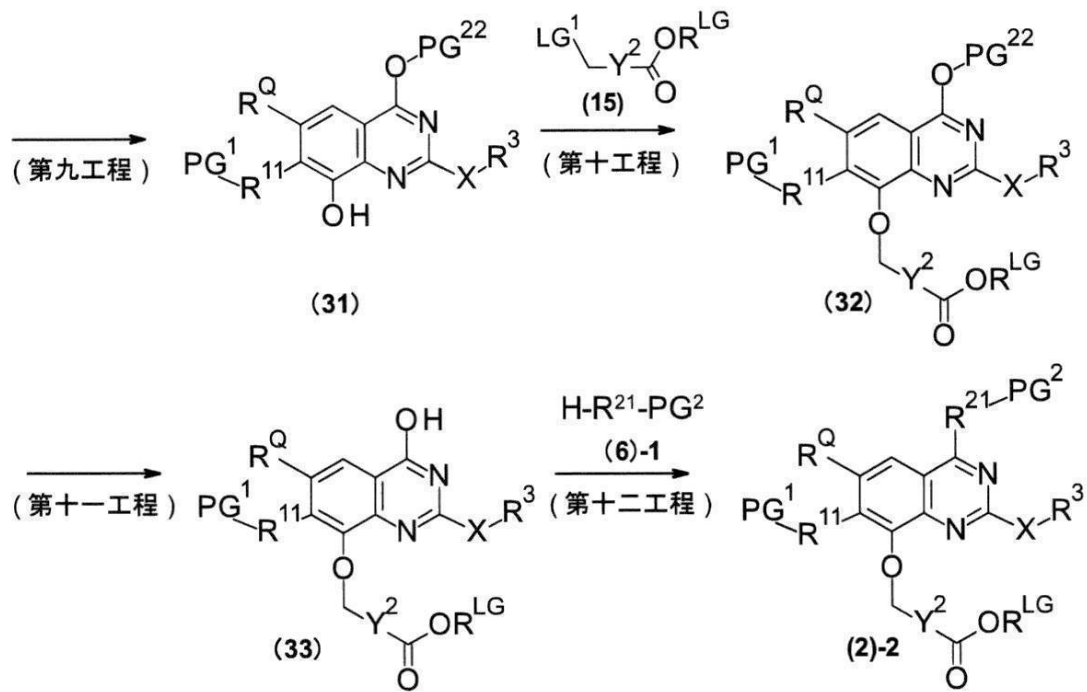
【化 1 4 9 - 2】



10

20

【化 1 4 9 - 3】



30

40

(式中PG²²はtert-ブチル基を示す。以下同様)

【 0 1 1 2】

(第一工程)

本工程は化合物(5)-1を加水分解することにより化合物(23)を製造する方法である。

この反応では、化合物(5)-1と加水分解試薬を同当量もしくは一方を過剰当量用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、DMFやTHF等が挙げられる。また、上記溶

50

媒と水との混合溶媒にすることで反応に好適な場合がある。加水分解試薬の例としては、特に限定はされないが、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, p.1378-1382.

【0113】

(第二工程)

本工程は化合物(23)の水酸基をtert-ブチル基により保護することにより化合物(24)を製造する方法である。

本反応は、化合物(23)とtert-ブチル保護試薬を同当量もしくは一方を過剰当量用い、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、THF、DOX等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、tBuOHやDMF等が挙げられる。tert-ブチル保護試薬の例としては、特に限定はされないが、イソブテン、2-tert-ブチル-1,3-ジイソプロピルイソ尿素等が挙げられる。

また、化合物(24)は化合物(23)とtBuOHとの脱水縮合反応により製造しうる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

P. G. M. Wuts及びT. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年

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

【0114】

(第三工程)

本工程は化合物(24)とR^{LG}-SHとのイプソ置換反応により化合物(25)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0115】

(第四工程)

本工程は化合物(25)とPG³-OHとのイプソ置換反応により化合物(26)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0116】

(第五工程)

本工程は化合物(26)とR^Q-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(27)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

化合物(26)のPd触媒と還元剤を用いる脱ヨウ素化反応により、化合物(27)(ここでR^Qは水素)を製造しうる。

[文献]

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

【0117】

(第六工程)

本工程は化合物(27)と化合物(12)との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(28)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

なお、化合物(28)は軸不斉を有する場合があり、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(28)は、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。また、化合物(28)を脱保護して、立体異性体を単

10

20

30

40

50

離後、再度保護基で保護することにより、化合物(28)の立体異性体を単離することもできる。

再度保護する場合の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

【0118】

(第七工程)

本工程は化合物(28)の酸化反応により化合物(29)を製造する方法である。

反応条件は原料製法3の第五工程と同様である。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

P. G. M. Wuts及びT. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年 10

【0119】

(第八工程)

本工程は化合物(29)と化合物(8)のイプソ置換反応により化合物(30)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0120】

(第九工程)

本工程は化合物(30)の接触水素化反応による脱保護を行うことにより化合物(31)を製造する方法である。 20

反応条件は原料製法2の第六工程と同様である。

なお、化合物(31)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(31)は、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

【0121】

(第十工程)

本工程は化合物(31)と化合物(15)のアルキル化反応により化合物(32)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第七工程と同様である。 30

なお、化合物(32)は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(32)は、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。また、化合物(32)を脱保護して、立体異性体を単離後、再度保護基で保護することにより、化合物(32)の立体異性体を単離することもできる。

【0122】

(第十一工程)

本工程は化合物(32)を脱保護反応に付すことにより化合物(33)を製造する方法である。 40

反応条件は第一製法に記載の工程と同様である。

また、化合物(33)を脱保護した後、再度保護基で保護することができる。再度保護する場合の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

また、上記にある脱保護および再度保護基で保護の一連の操作を一段階反応として行ってもよい。

【0123】

(第十二工程)

本工程は化合物(33)と化合物(6)-1との反応により化合物(2)-2を製造する方法である。

本反応は、化合物(33)と化合物(6)-1とを相当量若しくは一方を過剰当量用い 50

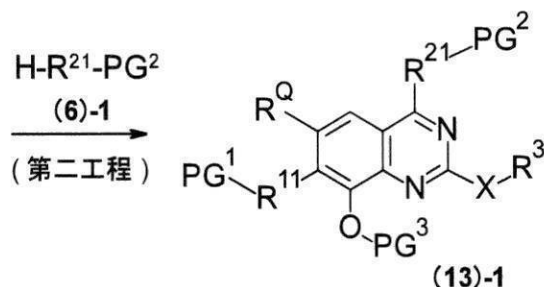
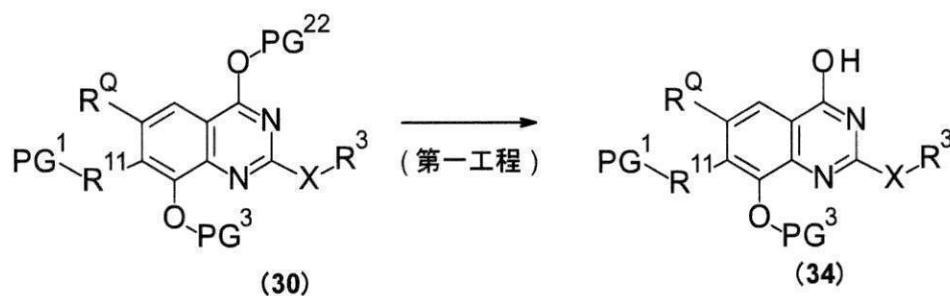
、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20 から60 において、通常0.1時間から5日間攪拌する。溶媒の例としては、特に限定されないが、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、DMSO、酢酸エチル、MeCN、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、PyBOP、HATU、CDI 等が挙げられる。TEA、DIPEA若しくはNMM等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、若しくは炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【 0 1 2 4 】

(原料製法 6)

本製法は原料製法 2 の中間体である化合物 (1 3) に含まれる化合物 (1 3) - 1 を製造する方法である

【化 1 5 0】



【 0 1 2 5 】

(第一工程)

本工程は化合物 (3 0) を脱保護反応に付すことにより化合物 (3 4) を製造する方法である。

反応条件は第一製法に記載の工程と同様である。

また、化合物 (3 4) を脱保護した後、再度保護基で保護することができる。再度保護する場合の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

また、上記にある脱保護および再度保護基で保護の一連の操作を一段階反応として行ってもよい。

【 0 1 2 6 】

(第二工程)

本工程は化合物 (3 4) と化合物 (6) - 1 との反応により化合物 (1 3) - 1 を製造する方法である。

反応条件は原料製法 5 の第十二工程と同様である。

【 0 1 2 7 】

(原料製法 7)

本製法は原料製法 6 の原料である化合物 (3 0) を製造する方法である。

10

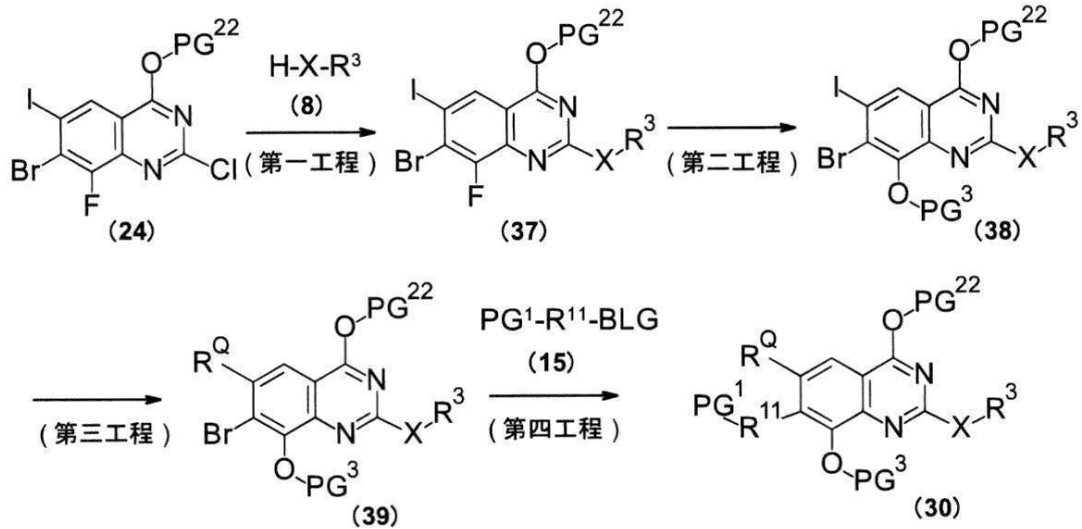
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

【 0 1 2 8】

(第一工程)

本工程は化合物(24)と化合物(8)とのイプソ置換反応により化合物(37)を製造する方法である。

20

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【 0 1 2 9】

(第二工程)

本工程は化合物(37)とPG³-OHとのイプソ置換反応により化合物(38)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【 0 1 3 0】

(第三工程)

本工程は化合物(38)とR^Q-ボロン酸基等からなるボロン酸誘導体との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(39)を製造する方法である。

30

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

化合物(38)のPd触媒と還元剤を用いる脱ハロゲン化反応により、化合物(39)(ここでR^Qは水素)を製造しうる。

〔文献〕

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

Tetrahedron Letters 2013, 54, 5207-5210

【 0 1 3 1】

(第四工程)

本工程は化合物(39)と化合物(15)との鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(30)を製造する方法である。

40

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

なお、化合物(30)は軸不斉を有する場合がありますが、立体異性体の混合物として得られる場合があるが、化合物(30)は、通常分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。また、化合物(30)を脱保護して、立体異性体を単離後、再度保護基で保護することにより、化合物(30)の立体異性体を単離することもできる。

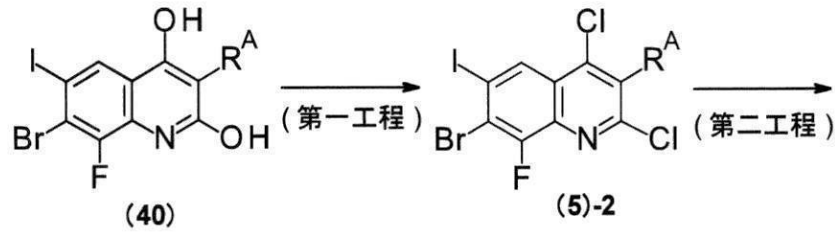
【 0 1 3 2】

(原料製法8)

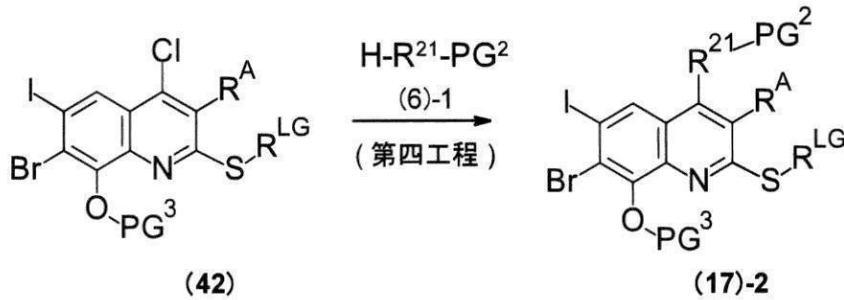
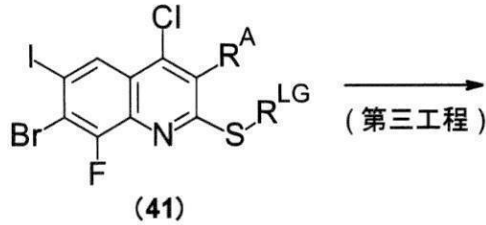
50

本製法は原料製法 3 の中間体である化合物 (17) に含まれる化合物 (17) - 2 を製造する方法である。

【化 1 5 2】



10



20

【0 1 3 3】

(第一工程)

本工程は化合物 (40) の塩素化反応により化合物 (5) - 2 を製造する方法である。

本反応は、化合物 (40) と塩素化剤とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは 60 から加熱還流下において、通常 0.1 時間から 5 日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX 等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMAc 等が挙げられる。塩素化剤の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル等が挙げられる。TEA、DIPEA 若しくは NMM 等の有機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

30

【0 1 3 4】

(第二工程)

本工程は化合物 (5) - 2 と $\text{R}^{\text{LG}}\text{-SH}$ とのイプソ置換反応により化合物 (41) を製造する方法である。

反応条件は原料製法 2 の第一工程と同様である。

【0 1 3 5】

(第三工程)

本工程は化合物 (41) と $\text{PG}^3\text{-OH}$ とのイプソ置換反応により化合物 (42) を製造する方法である。

反応条件は原料製法 2 の第一工程と同様である。

40

【0 1 3 6】

50

(第四工程)

本工程は化合物(42)と化合物(6)-1とのイプソ置換反応により化合物(17)-2を製造する方法である。

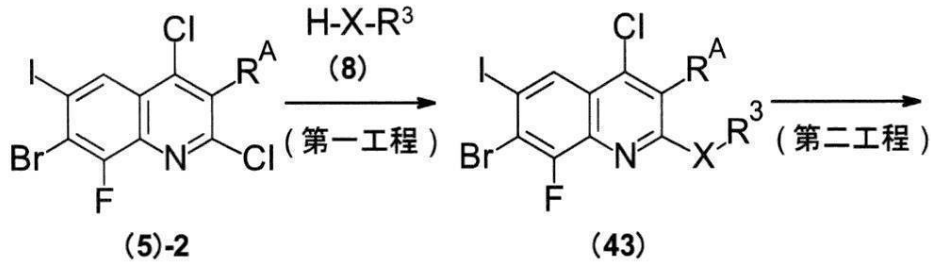
反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0137】

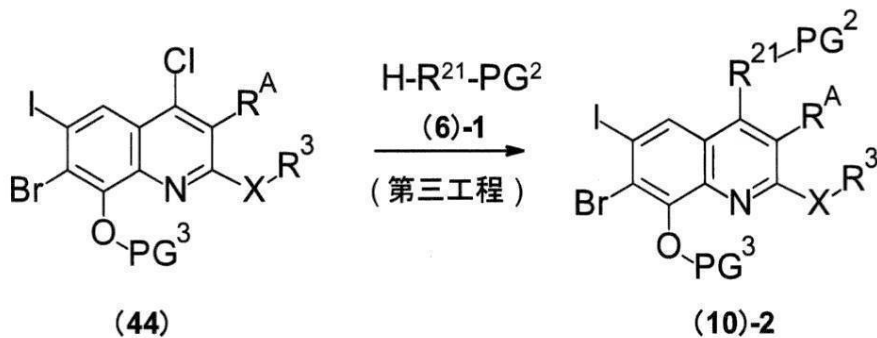
(原料製法9)

本製法は化合物(10)-2を製造する方法である。

【化153】



10



20

【0138】

(第一工程)

本工程は化合物(5)-2と化合物(8)とのイプソ置換反応により化合物(43)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

また、化合物(8)の水素原子をハロゲンに変換した化合物と化合物(5)-2との根岸カップリングにより化合物(43)を製造しうる。

【0139】

(第二工程)

本工程は化合物(43)とPG³-OHとのイプソ置換反応により化合物(44)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0140】

(第三工程)

本工程は化合物(44)と化合物(6)-1とのイプソ置換反応により化合物(10)-2を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0141】

(原料製法10)

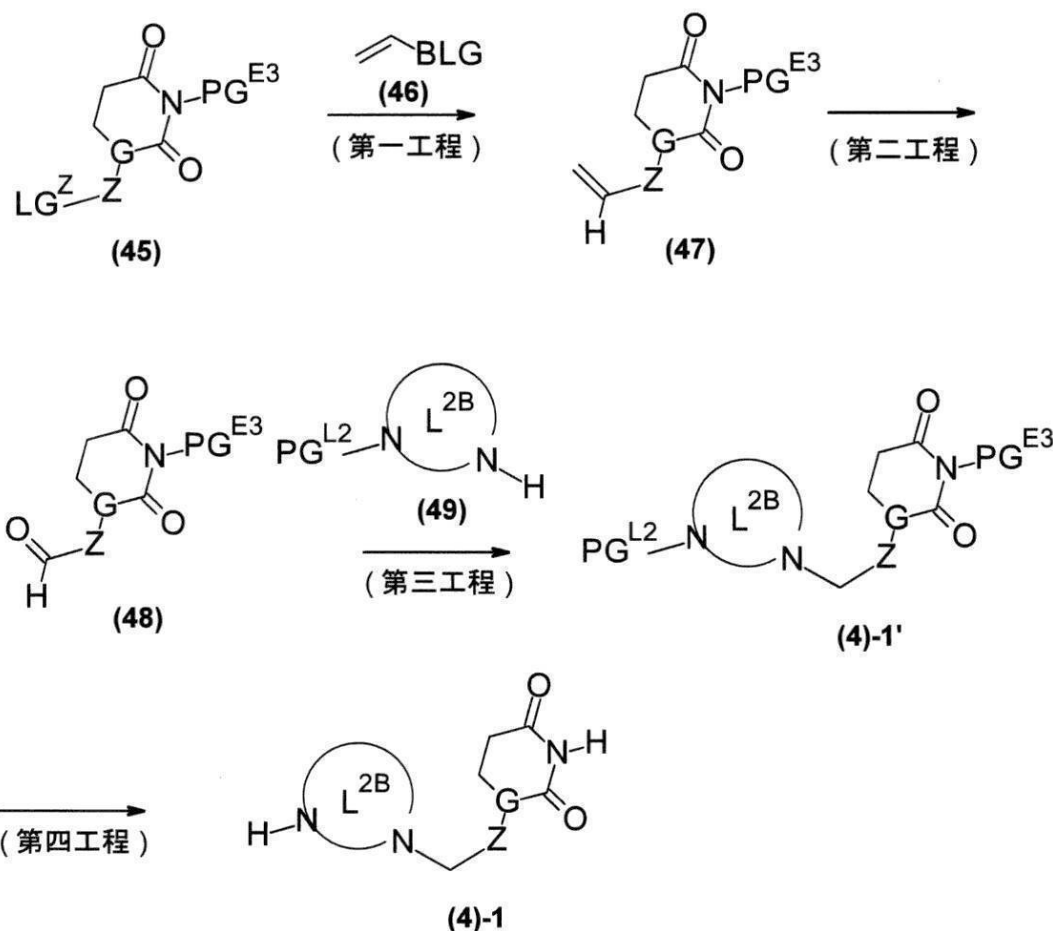
本製法は原料製法1の中間体である化合物(4)に含まれる化合物(4)-1を製造する方法である。

30

40

50

【化 1 5 4】



(式中、 L^{2B} は、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルを示し、 PG^{E3} 及び PG^{L2} はNHの保護基、 LG^Z は脱離基、 BLG はボロン酸基、ボロン酸ピナコールエステル基などのボロン酸の保護基により保護されたボロン酸基、又はトリフルオロホウ酸塩基（以下、ボロン酸基等と記載する場合がある）を示す。なお、化合物(45)の PG^{E3} 部分がHである化合物についても同様の反応で、化合物(4)-1を製造することができる。ここで示す脱離基の例には、Cl、Br、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。以下同様)

【0142】

(第一工程)

本工程は化合物(45)と化合物(46)とを鈴木 宮浦カップリング反応条件に付すことにより、化合物(47)を得る工程である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

【0143】

(第二工程 - 1A)

本工程は化合物(47)の化合物を酸化反応条件に付すことにより、1,2-ジオール化合物を得る工程である。

この反応では、化合物(47)の化合物と、酸化剤及び過剰当量の再酸化剤を用い、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から室温にて、通常1時間から2日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる酸化剤の例としては、特に限定はされないが、四酸化オスミウム(VIII)、PI酸化オスミウム(VIII)又はPEMポリマーマイクロカプセル酸化オスミウム(VIII)等が挙げられる。ここで用いられる再酸化剤としては、特に限定はされないが、NMO、トリメチルアミンオキシド、tBuOOH、 $K_3Fe(CN)_6$ 等が挙げられる。ここで用い

られる溶媒としては、特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、tBuOH、アセトン、アセトニトリル、トルエン、水及びこれらの混合物等が用いられる。

【0144】

(第二工程 - 1 B)

本工程は、上記(第二工程 1 A)で得られた化合物を酸化的開裂反応条件に付すことにより、化合物(48)の化合物を得る工程である。

この反応では、(第二工程 1 A)で得られた化合物と同当量若しくは過剰当量の酸化剤を用い、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から室温にて、通常1時間から2日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる酸化剤の例としては、特に限定されないが、過ヨウ素酸ナトリウム又は過ヨウ素酸等が用いられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、水、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素及びこれらの混合物が用いられる。

10

また、上記(第二工程 1 A)及び(第二工程 1 B)は1段階反応として行うこともできる。

[文献]

J. Org. Chem. 1956, 21, 4, 478-479

【0145】

(第二工程 - 2)

本工程は化合物(47)の化合物を酸化反応条件に付すことにより、化合物(48)を得る工程である。本工程は、第二工程 1 A及び第二工程 1 Bとは別の方法で、化合物(48)を得る方法である。

20

この反応では、化合物(47)の化合物をオゾン雰囲気下、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から室温にて、通常1時間から1日間攪拌した後、還元剤で処理することにより行われる。ここで用いられる還元剤の例としては、特に限定しないが、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィン、金属亜鉛などが挙げられる。ここで用いられる溶媒としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、酢酸エチル及びこれらの混合物等が用いられる。

30

【0146】

(第三工程)

本工程は化合物(48)と化合物(49)とを還元的アミノ化反応条件に付すことにより、化合物(4)-1'の化合物を得る工程である。

この反応では、化合物(48)と化合物(49)とを、同当量もしくは一方を過剰当量用い、還元剤及び酢酸存在下、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から室温にて、通常1時間から5日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる還元剤の例としては、特に限定はされないが、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、2-ピコリンボラン、 NaBH_3CN 等が挙げられる。ここで用いられる溶媒としては特に限定されないが、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒又はアセトニトリル等が用いられる。

40

【0147】

(第四工程)

本工程は(4)-1'を脱保護条件に付すことにより、化合物(4)-1を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

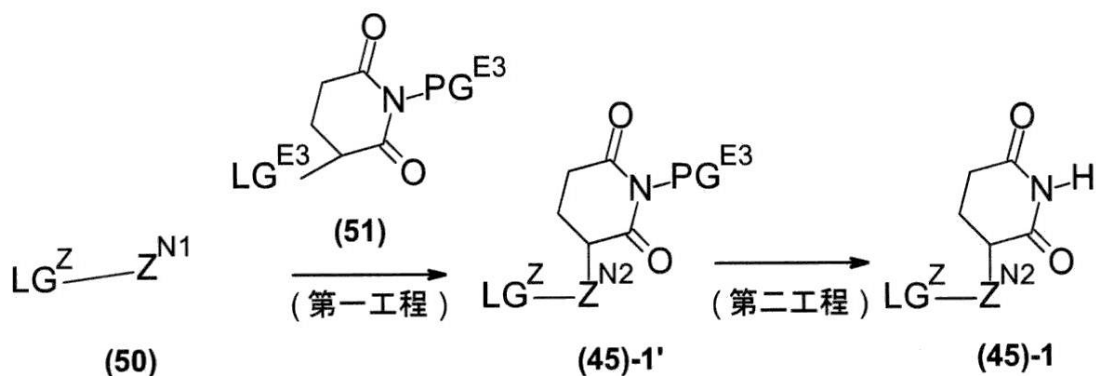
【0148】

(原料製法 1 1)

50

本製法は原料製法 10 の原料である化合物 (45) に含まれる化合物 (45) 1' 及び化合物 (45) に含まれる化合物 (45) 1' の PE^3 部分が H である化合物 (45) 1 を製造する方法である。

【化 155】



10

(式中、 LG^{E3} は脱離基を示す。ここで示す脱離基の例には、Cl、Br、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。以下同様)

【0149】

(第一工程)

20

本工程は化合物 (50) と化合物 (51) とをアルキル化反応条件に付すことにより、化合物 (45) - 1' を得る工程である。

この反応では、化合物 (50) と化合物 (51) とを、同当量もしくは一方を過剰当量用い、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から加熱還流下にて、通常1時間から1日間攪拌することにより行われる。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定はされないが、水素化ナトリウム、tBuOK、LHMDS、NHMDS、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。ここで用いられる溶媒としては特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、DMF、MeCN等が用いられる。

ここで、上記反応により得られた化合物が保護基を有する場合、得られた化合物を当該反応に続けて脱保護反応条件に付すことにより、化合物 (45) - 1' を得ることができる。反応条件は第一製法と同様である。

30

【0150】

(第二工程)

本工程は (45) - 1' を脱保護条件に付すことにより、化合物 (45) - 1 を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

【0151】

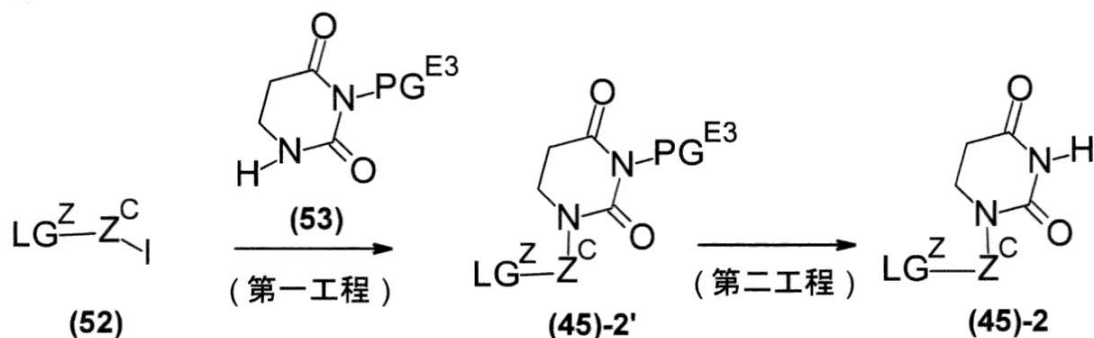
(原料製法 12)

本製法は原料製法 10 の原料である化合物 (45) に含まれる化合物 (45) 2' 及び化合物 (45) に含まれる化合物 (45) 2' の PE^3 部分が H である、化合物 (45) 2 を製造する方法である。

40

50

【化 1 5 6】



10

【 0 1 5 2】

(第一工程)

本工程は化合物(52)と化合物(53)とを銅触媒を用いるカップリング反応条件に付すことにより、化合物(45)-2'を得る工程である。

この反応では、化合物(52)と化合物(53)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、銅触媒、配位子、塩基を用い、反応に不活性な溶媒中、室温から加熱還流下、通常1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる銅触媒の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化銅(I)、塩化銅(I)、酸化銅(I)等が挙げられる。ここで用いられる配位子の例としては、特に限定はされないが、DMEDA、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2'-ジアミン等が挙げられる。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定はされないが、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、リン酸三カリウム等の無機塩基が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、水等が挙げられる。また、混合物をマイクロ波照射により加熱することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

20

【 0 1 5 3】

(第二工程)

本工程は(45)-2'を脱保護条件に付すことにより、化合物(45)-2を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

【 0 1 5 4】

(原料製法13)

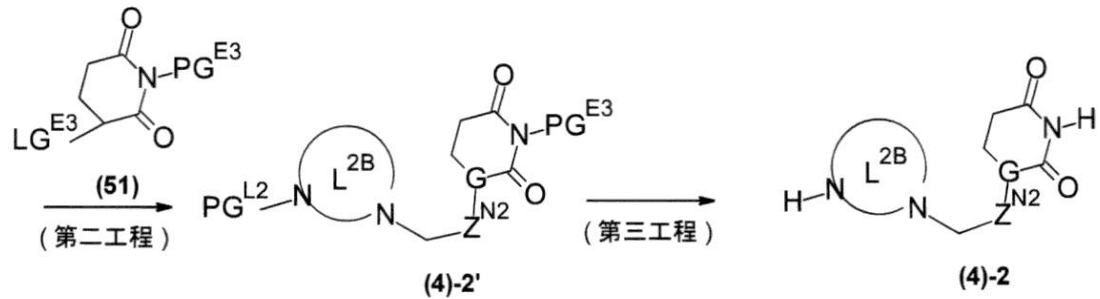
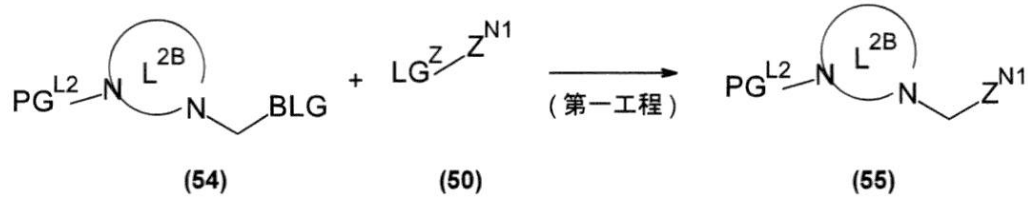
本製法は原料製法1の中間体である化合物(4)に含まれる化合物(4)-2を製造する方法である。

30

40

50

【化 1 5 7】



10

(式中、化合物(51)のPG^{E3}部分がHである化合物についても同様の反応で化合物(4)-2'のPG^{E3}部分がHである化合物を製造することができる。以下同様)

【0155】

20

(第一工程)

本工程は化合物(54)と化合物(50)とを鈴木 宮浦カップリング反応条件に付すことにより、化合物(55)を得る工程である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

【0156】

(第二工程)

本工程は化合物(55)と化合物(51)とをアルキル化反応条件に付すことにより、化合物(4)-2'の化合物を得る工程である。

反応条件は原料製法11の第一工程と同様である。

【0157】

30

(第三工程)

本工程は(4)-2'を脱保護条件に付すことにより、化合物(4)-2を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

【0158】

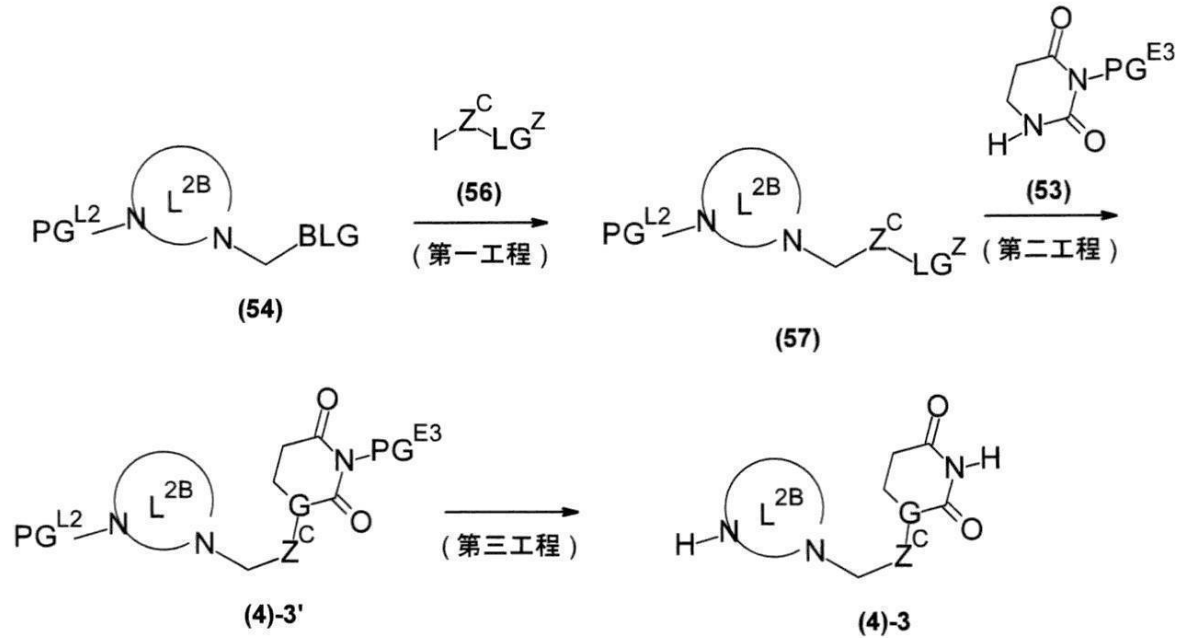
(原料製法14)

本製法は原料製法1の中間体である化合物(4)に含まれる化合物(4)3を製造する方法である。

40

50

【化 1 5 8】



10

(式中、 LG^{Z} は脱離基を示す。ここで示す脱離基の例には、Cl、Br、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。以下同様)

20

【0159】

(第一工程)

本工程は化合物(54)と化合物(56)とを鈴木 宮浦カップリング反応条件に付すことにより、化合物(57)の化合物を得る工程である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

【0160】

(第二工程)

本工程は化合物(57)と化合物(53)とを銅触媒を用いたカップリング反応条件に付すことにより、化合物(4)-3'を得る工程である。

30

反応条件は原料製法12の第一工程と同様である。

【0161】

(第三工程)

本工程は(4)-3'を脱保護条件に付すことにより、化合物(4)-3を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

【0162】

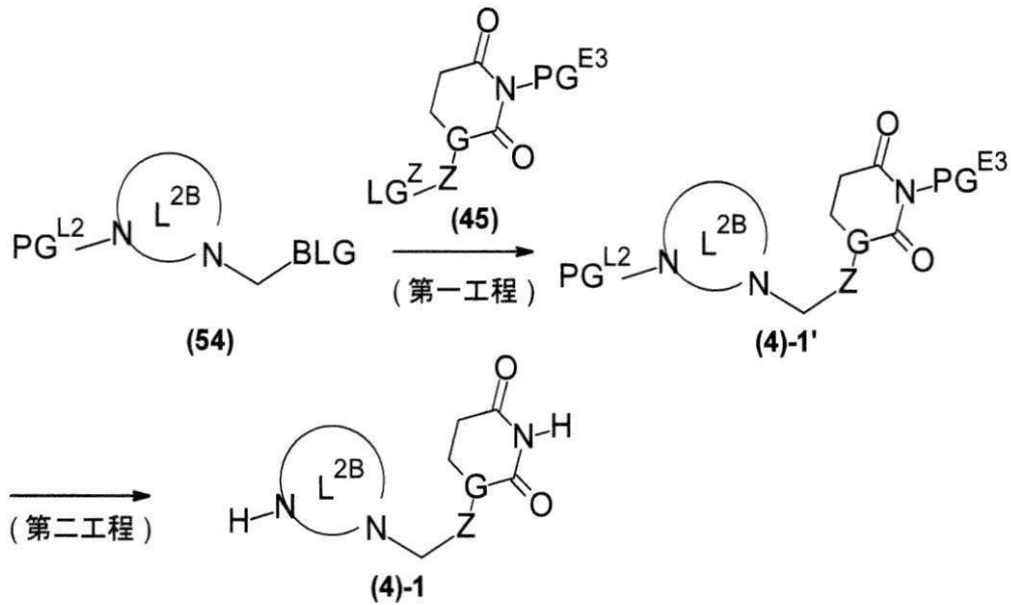
(原料製法15)

本製法は原料製法1の中間体である化合物(4)に含まれる化合物(4) 1を製造する方法である。

40

50

【化 1 5 9】



10

(式中、化合物(45)のPG^{E3}部分がHである化合物についても同様の反応で、化合物(4)-1を製造することができる。以下同様)

20

【0163】

(第一工程)

本工程は化合物(54)と化合物(45)とを鈴木 宮浦カップリング反応条件に付すことにより、化合物(4)-1'を得る工程である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

【0164】

(第二工程)

本工程は(4)-1'を脱保護条件に付すことにより、化合物(4)-1を得る工程である。

30

反応条件は第一製法と同様である。

【0165】

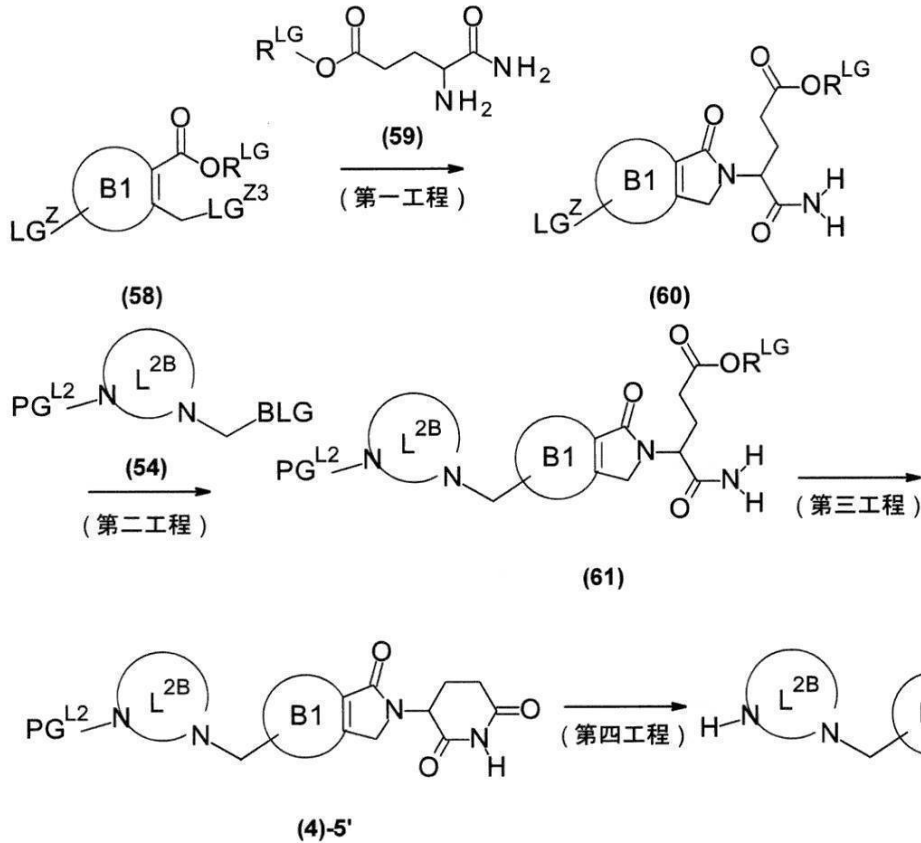
(原料製法16)

本製法は原料製法1の中間体である化合物(4)に含まれる化合物(4)5を製造する方法である。

40

50

【化160】



10

20

(式中、LG^{Z3}は脱離基を示す。ここで示す脱離基の例には、Cl、Br、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。以下同様)

【0166】

(第一工程)

本工程は化合物(58)と化合物(59)とを環化反応条件に付すことにより、化合物(60)を得る工程である。

30

この反応では、化合物(58)と化合物(59)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から加熱還流下、通常1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定はされないが、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基等が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0167】

(第二工程)

本工程は化合物(60)と化合物(54)とを鈴木宮浦カップリング反応条件に付すことにより、化合物(61)を得る工程である。

40

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

【0168】

(第三工程)

本工程は化合物(61)を環化反応条件に付すことにより、化合物(4)-5'を得る工程である。

反応条件は原料製法17の第三工程と同様である。

【0169】

(第四工程)

50

本工程は化合物(4)-5'を脱保護条件に付すことにより、化合物(4)-5を得る工程である。

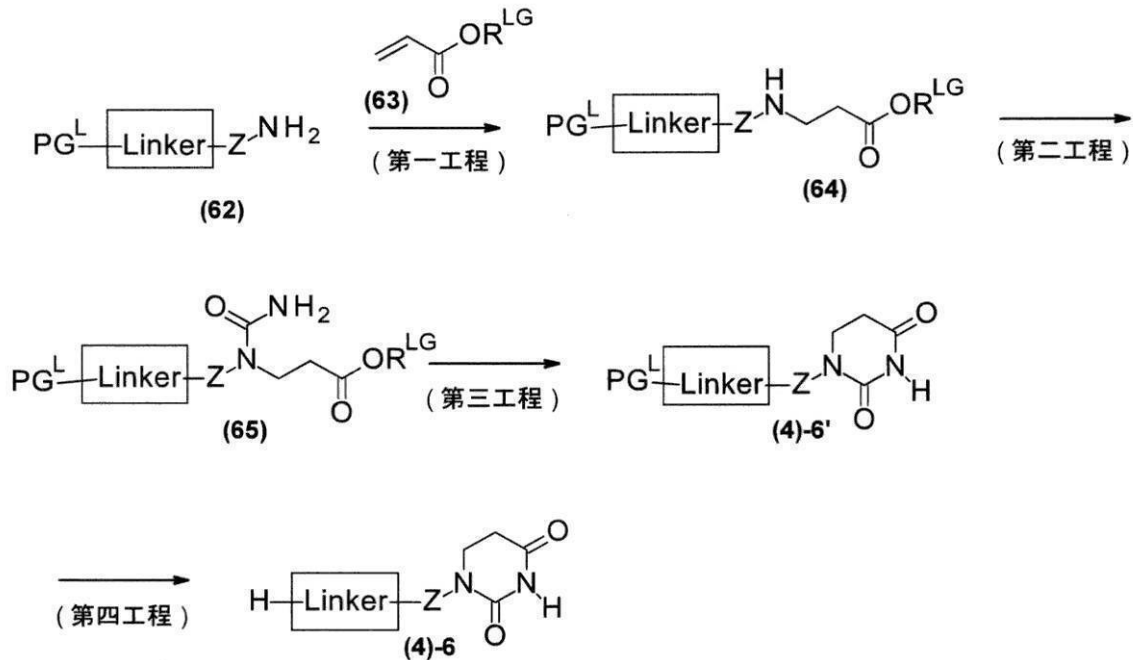
反応条件は第一製法と同様である。

【0170】

(原料製法17)

本製法は化合物(4)-6を製造する方法である。化合物(4)-6は、原料製法1に記載の化合物(4)の代わりに用いることにより、式(1)の化合物に含まれる一部の化合物を合成することができる。

【化161】



(式中、Linkerが、 $-(\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4)-$ であり、 L^2 が、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、 L^3 が、結合、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}^3})-$ 、 C_{1-3} アルキレン又はピペラジンジイルであり、 L^4 が、結合、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}^4})-$ 、 $-\text{O}-$ 、ピペラジンジイル又は C_{1-3} アルキレンであり、 R^{L^3} が、 H 又は C_{1-3} アルキルであり、 R^{L^4} が、 H 又は C_{1-3} アルキルであり、 PG^{L} は NH 又は OH の保護基を示す。 R^{LG} は C_{1-12} アルキル基を示す。以下同様)

【0171】

(第一工程)

本工程は化合物(62)と化合物(63)とをマイケル付加反応条件に付すことにより、化合物(64)を得る工程である。

この反応では、化合物(62)と化合物(63)とを当量若しくは一方を過剰当量用い、塩基、過剰量の酸試薬存在下、室温から加熱還流下、通常1日から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定はされないが、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7エン、 $\text{N,N}'$ -ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基等が用いられる。ここで用いられる酸性試薬の例としては、特に限定はされないが、乳酸、トリフルオロ酢酸又は酢酸等が用いられる。

【0172】

(第二工程)

本工程は化合物(64)をウレア化反応条件に付すことにより、化合物(65)を得る

工程である。

この反応では、化合物(64)、ウレア化試薬、酸存在下、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、室温から加熱還流下、通常1日間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられるウレア化試薬の例としては、特に限定はされないが、シアン酸ナトリウム又はシアン酸カリウム等が用いられる。ここで用いられる酸の例としては、特に限定はされないが、酢酸、塩酸又はトリフルオロ酢酸等が用いられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸、トルエン、水及びこれらの混合物が用いられる。

【0173】

(第三工程)

本工程は化合物(65)を環化反応条件に付すことにより、化合物(4)-6'を得る工程である。

この反応では、化合物(65)を、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から加熱還流下、通常1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定はされないが、Triton B、トリメチルシラノール酸カリウム、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。

【0174】

(第四工程)

本工程は化合物(4)-6'を脱保護条件に付すことにより、化合物(4)-6を得る工程である。

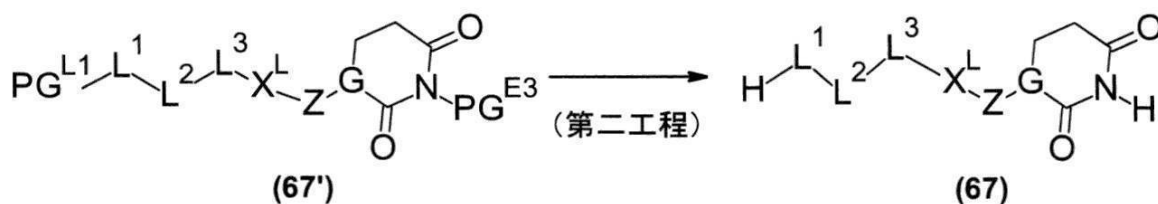
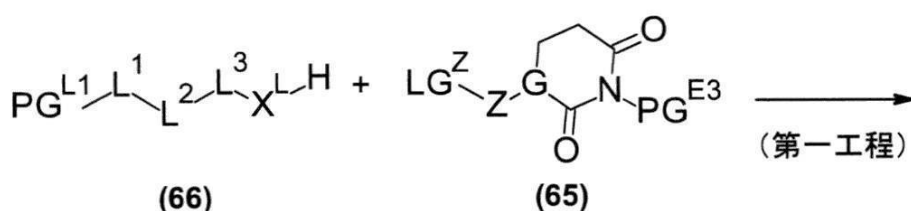
反応条件は第一製法と同様である。

【0175】

(原料製法18)

本製法は化合物(67)を製造する方法である。化合物(67)は、原料製法1に記載の化合物(4)の代わりに用いることにより、式(1)の化合物に含まれる一部の化合物を合成することができる。

【化162】



(式中、L¹が、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルであり、L²が、結合、-N(R^{L3})-、C₁₋₃アルキレン又はピペラジンジイルで

10

20

30

40

50

あり、 L^3 が、結合、 $-N(R^{L4})-$ 、 $-O-$ 、ピペラジンジール又は C_{1-3} アルキレンであり、 R^{L3} が、 H 又は C_{1-3} アルキルであり、 R^{L4} が、 H 又は C_{1-3} アルキルであり、 X^L は酸素原子又は窒素原子を示し、 PG^{L1} は NH 又は OH の保護基を示し、 PG^{E3} は NH の保護基又は H を示す。以下同様)

【0176】

(第一工程)

本工程は化合物(66)と化合物(65)とをイプソ反応条件に付すことにより、化合物(67')を得る工程である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

また、化合物(67')は銅触媒を用いたカップリング反応条件に付すことにより、製造し得る。

10

反応条件は原料製法12の第一工程と同様である。

また、化合物(67')は炭素-窒素結合形成反応条件に付すことにより、製造し得る。この反応では、化合物(66)と化合物(65)を同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物に金属触媒、配位子、塩基を加え、反応に不活性な溶媒中、 $80 \sim$ 加熱還流下において、通常1時間から5日間攪拌することによって行われる。

ここで用いられる金属試薬触媒の例としては、特に限定はされないが、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、[1,1'ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物等が挙げられる。配位子の例としては、特に限定はされないが、Xantphos、Ruphos、Xphos、BINAP等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシド等の無機塩基、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、1,4-ジオキサン、トルエン、 N,N -ジメチルホルムアミド及びこれらの混合物等が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行っても良い。

20

また、化合物(67')はアルキル化反応条件に付すことにより、製造し得る。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0177】

(第二工程)

本工程は化合物(67')を脱保護条件に付すことにより、化合物(67)を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

【0178】

(原料製法19)

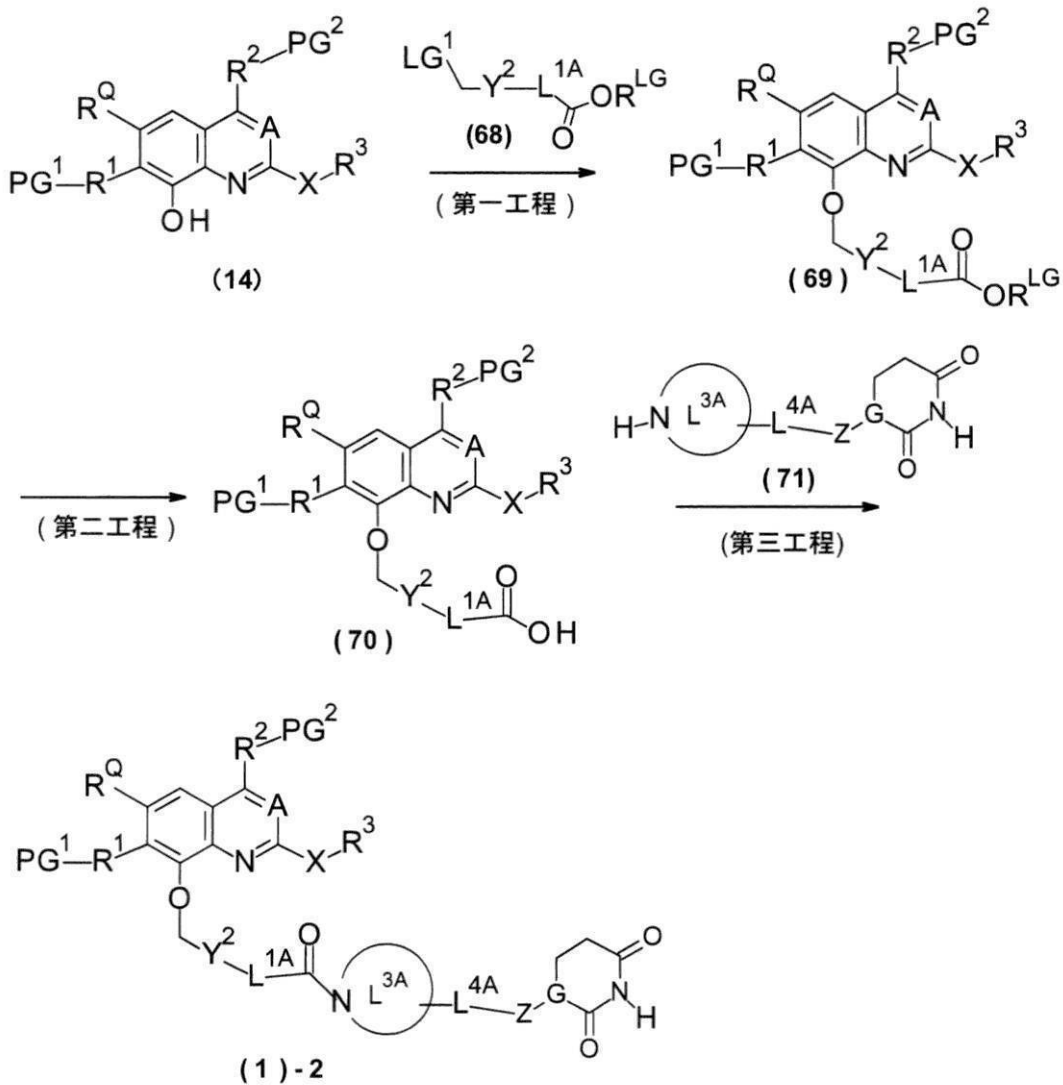
本製法は第一製法の原料である化合物(1)に含まれる化合物(1) 2を製造する方法である。

30

40

50

【化 1 6 3】



10

20

30

(式中 L^{1A} 及び L^{4A} は、置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン、置換されていてもよいヘテロアリーレン、窒素原子を1-2個含有する飽和の7員-9員のスピロヘテロシクロアルキレン、窒素原子を2個含有する飽和の7員-9員の架橋ヘテロシクロアルキレン及び置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンからなる群から選択される1の基を示し、 L^{3A} は C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペリジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピペラジンジイル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいピロリジンジイル、架橋ピペラジンジイル又は2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタンジイルを示す。以下同様)

【0179】

(第一工程)

本工程は化合物(14)と化合物(68)のアルキル化反応により化合物(69)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第七工程と同様である。

【0180】

(第二工程)

本工程は化合物(69)を加水分解条件に付すことにより、化合物(70)を得る工程である。

反応条件は原料製法1の第一工程と同様である。

【0181】

(第三工程)

40

50

本工程は化合物(70)と化合物(71)を縮合反応条件に付すことにより、化合物(1)-2を得る工程である

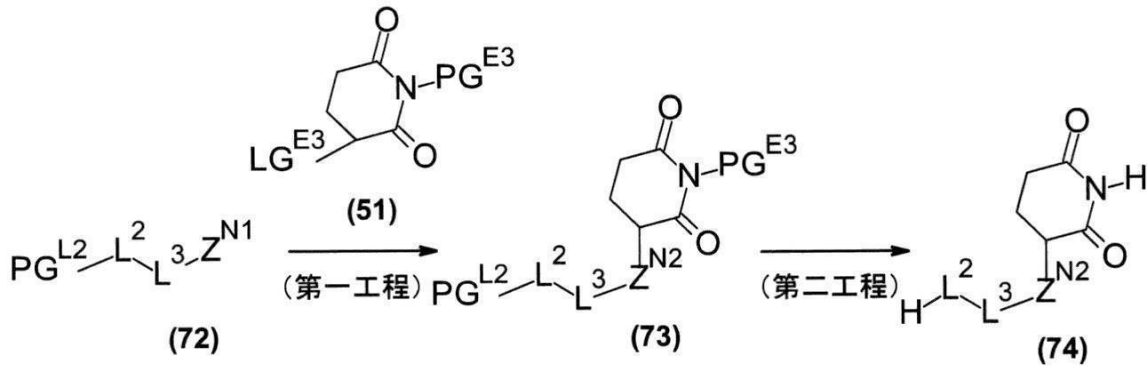
反応条件は原料製法1の第二工程と同様である。

【0182】

(原料製法20)

本製法は化合物(74)を製造する方法である。化合物(74)は、原料製法1に記載の化合物(4)の代わりに用いることにより、式(1)の化合物に含まれる一部の化合物を合成することができる。

【化164】



10

20

(式中、化合物(51)の PG^{E3} 部分がHである化合物についても同様の反応で、化合物(74)を製造することができる。)

【0183】

(第一工程)

本工程は化合物(72)と化合物(51)とを求核置換反応条件に付すことにより、化合物(73)を得る工程である。

反応条件は原料製法11の第一工程と同様である。

【0184】

(第二工程)

本工程は化合物(73)を脱保護条件に付すことにより、化合物(74)を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

【0185】

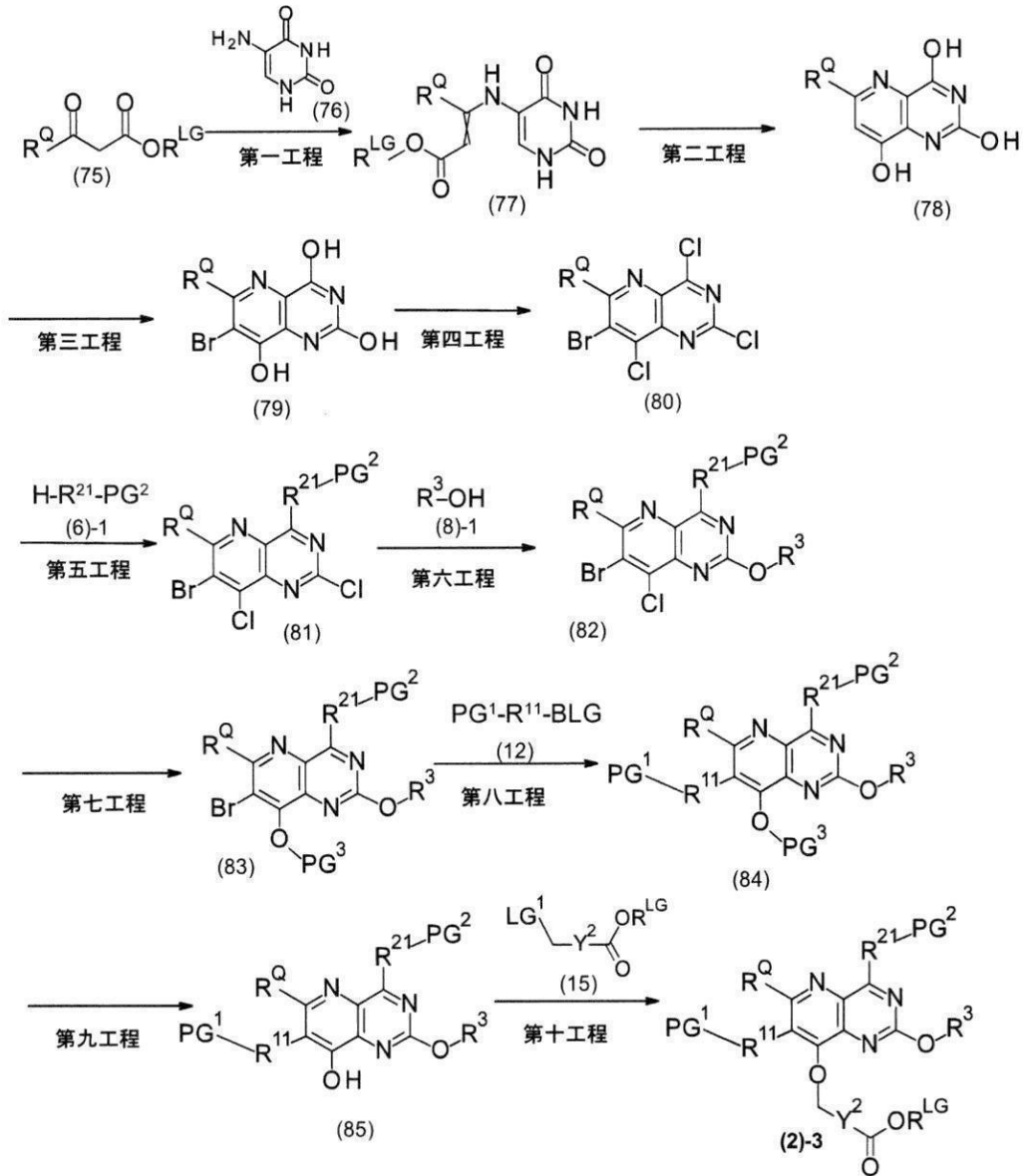
(原料製法21)

30

40

50

【化 1 6 5】



10

20

30

【0 1 8 6】

本製法は製造方法 1 の原料である (2) に含まれる化合物 (2) 3 を製造する方法である。

【0 1 8 7】

(第一工程)

本工程は、化合物 (75) と化合物 (76) を反応させることで、化合物 (77) を製造する方法である。

本反応は、化合物 (75) をオルトギ酸トリメチル等のオルトエステルを用い、酸性条件下で対応するエノラートへ変換後、化合物 (76) を当量若しくは一方を過剰量加え、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、加熱還流下、好ましくは 60 から加熱還流下において、通常 0.1 時間から 5 日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX 等のエーテル類、DMF、DMAc 等が挙げられる。

【0 1 8 8】

(第二工程)

本工程は、化合物 (77) から化合物 (78) を製造する方法である。

本反応は、化合物 (77) を反応に不活性な溶媒中、加熱還流下、好ましくは 150 か

40

50

ら加熱還流下において、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、NMP等が挙げられる。

【0189】

(第三工程)

本工程は、化合物(78)から化合物(79)を製造する方法である。

本反応は、化合物(78)とプロモ化剤とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温において、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、THF、DOX等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等、DMF等が挙げられる。プロモ化剤の例としては、N-プロモコハク酸イミド、N-プロモサッカリン、1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、ジプロモイソシアヌル酸等が挙げられる。

10

【0190】

(第四工程)

本工程は、化合物(79)から化合物(80)を製造する方法である。

反応条件は、原料製法8の第一工程と同様である。

【0191】

(第五工程)

本工程は、化合物(80)と化合物(6) 1とのイプソ置換反応により、化合物(81)を製造する方法である。

20

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0192】

(第六工程)

本工程は、化合物(81)と化合物(8) 1とのイプソ置換反応により、化合物(82)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0193】

(第七工程)

本工程は、化合物(82)とPG³-OHとのイプソ置換反応により化合物(82)を製造する方法である。

30

ここで用いられるPG³-OHの例としては、ベンジルアルコール、p-メトキシベンジルアルコール及び1-フェニルエタノールが挙げられる。

反応条件は原料製法2の第一工程と同様である。

【0194】

(第八工程)

本工程は、化合物(83)とボロン酸誘導体である化合物(12)との鈴木-宮浦カップリング反応により、化合物(84)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

なお、化合物(84)が軸不斉を有する場合、立体異性体の混合物として得られるが、通常の分割操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

40

また、後に導入される保護基PG²と異なる条件で脱保護できるように、化合物(84)は脱保護反応に付した後に、PG¹を別の保護基に変換することがある。

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

続いて変換されるPG¹の保護基の例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基等が挙げられる。

本反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

P. G. M. Wuts及びT. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年

【0195】

50

(第九工程)

本工程は、化合物(84)を接触水素化反応による脱保護を行うことにより化合物(85)を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第六工程と同様である。

【0196】

(第十工程)

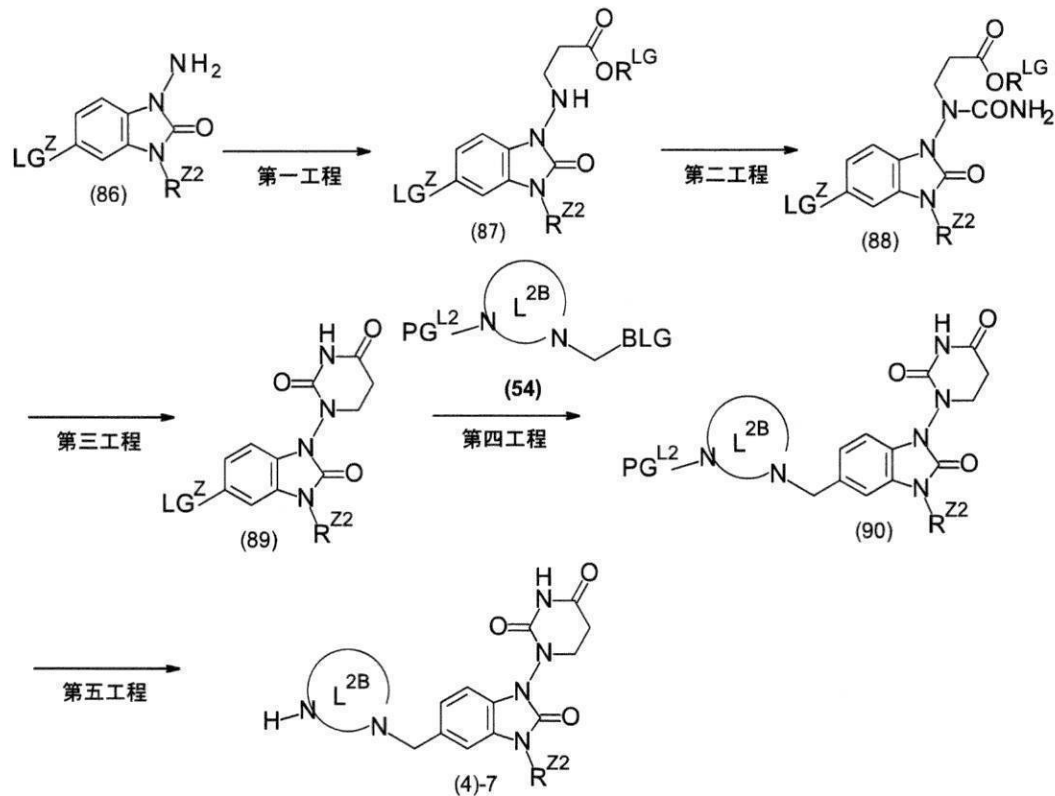
本工程は、化合物(85)と化合物(15)とを反応させることにより、化合物(2)3を製造する方法である。

反応条件は原料製法2の第七工程と同様である。

【0197】

(原料製法22)

【化166】



本製法は原料製法1の中間体である化合物(4)に含まれる化合物(4)7を製造する方法である。

【0198】

(第一工程)

本工程は、化合物(86)から化合物(87)を製造する方法である。

反応条件は原料製法17の第一工程と同様である。

【0199】

(第二工程)

本工程は、化合物(87)から化合物(88)を製造する方法である。

この反応では、化合物(87)、トリホスゲン、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、室温下、アンモニア試薬を加え通常1日から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられるアンモニア試薬の例としては、特に限定はされないが、アンモニアメタノール溶液等が用いられる。ここで用いられる塩基の例としては、特に限定はされないが、ピリジン、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が用いられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、ジクロ

10

20

30

40

50

ロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素が用いられる。

【0200】

(第三工程)

本工程は、化合物(88)から化合物(89)を製造する方法である。

反応条件は原料製法17の第三工程と同様である。

【0201】

(第四工程)

本工程は化合物(89)と化合物(54)とを鈴木 宮浦カップリング反応条件に付すことにより、化合物(90)を得る工程である。

反応条件は原料製法2の第四工程と同様である。

10

【0202】

(第五工程)

本工程は化合物(90)を脱保護条件に付すことにより、化合物(4) 7を得る工程である。

反応条件は第一製法と同様である。

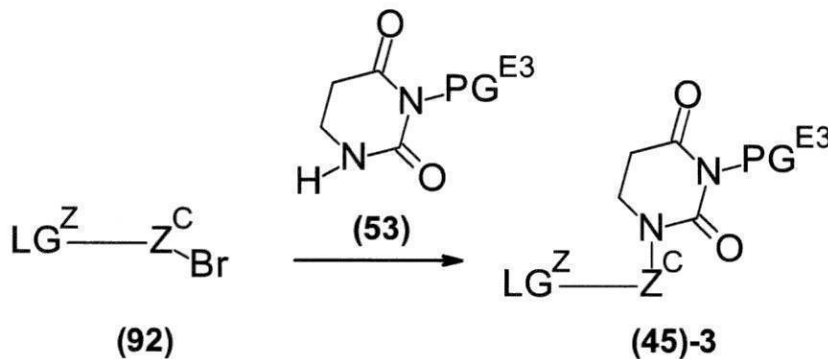
【0203】

(原料製法23)

本製法は原料製法10の原料である化合物(45)に含まれる化合物(45) 3を製造する方法である。

【化167】

20



30

【0204】

本工程は化合物(92)と化合物(53)とを銅触媒を用いるカップリング反応条件に付すことにより、化合物(45) 3を得る工程である。

反応条件は原料製法12の第一工程と同様である。

【0205】

式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、若しくは結晶多形、又は非晶質の固体形態の物質として単離され、精製される。式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

40

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、若しくは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

また、式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物又はその中間体は軸不斉を有する場合があります、立体異性体の混合物として得られるが、通常の分割操作、例えばオクタデシルシリル(ODS)カラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィーを用いた分割を行うことによりそれぞれの立体異性体を単離することができる。

【0206】

式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

【0207】

試験例1 ヒトG12D変異KRAS陽性膵臓癌株AsPC-1 (CRL-1682; ATCC) に対するKRAS分解作用の評価

KRAS G12D発現量をCell ELISAにより測定することで、被験化合物によるKRAS分解作用を評価した。

AsPC-1細胞を1ウェルあたり 2.0×10^4 細胞となるように20 μ Lずつ384ウェルプレート (Greiner bio-one社) に播種した。細胞培養条件は、10% 牛胎児血清 (Cytiva社) を含むRPMI1640 (Sigma-Aldrich社) 培地を用いて、5% CO₂存在下37 $^{\circ}$ Cで行った。

翌日、被験化合物 (終濃度10 μ Mから0.3 nMの範囲で10点)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSO (富士フイルム和光純薬社) を新鮮な培地で500倍希釈し、20 μ Lずつ各ウェルに添加後、一晚培養した。

翌日、培養上清を除き、各ウェルに4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液 (富士フイルム和光純薬社) を20 μ L添加し、30分間室温で静置することで細胞を固定した。その後、上清を除き、0.1% Triton X-100 (Amersham Biosciences社) 含有Phosphate buffered saline (PBS; 富士フイルム和光純薬社) を20 μ Lずつ各ウェルに添加した。10分間室温静置後、上清を除き、PBSを25 μ Lずつ各ウェルに添加し、上清を除去することで各ウェルを洗浄した。洗浄は計2回行った。次に、上清を除き、0.5% sodium dodecyl sulfate (SDS; Invitrogen社) 含有PBSを20 μ Lずつ各ウェルに添加した。室温で10分間静置後、遠心操作で上清を除き (遠心型脱水装置を用いる。以下同様の方法で上清を除去した)、PBSを25 μ Lずつ各ウェルに添加し、上清を除去することで各ウェルを洗浄した。洗浄は計2回行った。上清を除き、ブロッキング溶液 (Intercept Blocking Buffer; LI-COR Biosciences社) を20 μ Lずつ各ウェルに添加した。30分間室温で静置後、上清を除き、陽性対照となるウェルには、1次抗体としてブロッキング溶液で抗 β -Actin抗体 (Anti-beta Actin antibody [mAbcam 8226] - Loading Control; abcam社) を1,000倍希釈した溶液を、その他のウェルには、抗Ras (G12D Mutant Specific) 抗体 (Ras (G12D Mutant Specific) (D8H7) Rabbit mAb #14429; Cell Signaling Technology社) と抗 β -Actin抗体 (abcam社) を1,000倍希釈した溶液を15 μ Lずつ各ウェルに添加して、一晚4 $^{\circ}$ Cで静置した。

翌日、上清を除き、PBSを25 μ Lずつ各ウェルに添加し、上清を除去することで各ウェルを洗浄した。洗浄は計2回行った。上清を除き、2次抗体としてブロッキング溶液でDonkey anti-Mouse IgG H&L (IRDye 680RD) (LI-COR Biosciences社) とGoat anti-Rabbit IgG H&L (IRDye 800CW) (LI-COR Biosciences社) を1,000倍希釈した溶液を15 μ Lずつ各ウェルに添加した。陽性対照となるウェルには、2次抗体としてブロッキング溶液でDonkey anti-Mouse IgG H&L (IRDye 680RD) (LI-COR Biosciences社) を1,000倍希釈した溶液を添加した。1時間室温静置後、上清を除き、PBSを25 μ Lずつ各ウェルに添加し、上清を除去することで各ウェルを洗浄した。洗浄は計2回行った。上清を除いた後に、プレートを室温で2時間以上風乾させ、Aerius (LI-COR Biosciences社) にて700nmと800nmの蛍光シグナルを測定した。

蛍光波長800nmで測定したRASのシグナル値を蛍光波長700nmで測定した β -actinのシグナル値で補正した後、DMSO添加時のシグナル値を0%、抗 β -actin抗体でのみ染色した時のシグナル値を100%とし、最も高い分解作用を示した化合物濃度における分解率をD_{max}とし、D_{max}を示した化合物濃度までの分解率を基に、KRAS量の50%分解値 (DC₅₀) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。いくつかの式(I)の被験化合物の結果を以下の表に示す。算出された50%分解値が、評価範囲の濃度を越えた化合物については、評価最高濃度 (10 μ M) での分解率を示す。

【0208】

10

20

30

40

50

後記表中において、Exは実施例番号を表す。また、Ex 13、15、16のDC₅₀は分子量を4塩酸塩として算出し、Ex 14のDC₅₀は分子量を3塩酸塩として算出した。

【0209】

【表1】

Ex	DC ₅₀ (nM)	Dmax (%)	Ex	DC ₅₀ (nM)	Dmax (%)
1	1946	59	23	2807	61
2	4899	59	24	297	78
3	53	83	25	856	70
4	40% at 10 μM	40	26	5216	67
5	308	84	27	25% at 10 μM	25
6	2731	49	28	5534	54
7	35	80	29	22	86
8	13	86	30	1482	71
9	55	65	31	115	71
10	8	86	32	46	78
11	58	84	33	79	88
12	18	82	34	202	85
13	408	66	35	3674	48
14	2180	51	36	79	80
15	406	60	37	30	87
16	71	86	38	22	86
17	4274	52	39	22	83
18	85	77	40	23	88
19	278	93	41	52	78
20	488	78	42	294	89
21	4961	52	43	9	90
22	114	84	44	41	74

10

20

30

【0210】

試験例2 ヒトG12D変異KRAS陽性膵臓癌株AsPC-1に対するERKリン酸化阻害作用の評価

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

AsPC-1細胞を1ウェルあたり 2.0×10^4 細胞となるように、20 μL/ウェルずつ384ウェルプレートに播種した。細胞培養条件は、10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地を用いて、5%CO₂存在下37℃で行った。

翌日、被験化合物(終濃度10 μMから0.3 nMの範囲で10点)、陽性対照として終濃度1 μMのトラメチニブ(MEK阻害剤)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを新鮮な培地で500倍希釈し、20 μLずつ各ウェルに添加後、一晚培養した。培養後速やかに、各ウェルに30%グリオキサール液(40%グリオキサール[ナカライテスク社]をPBSで希釈)を30 μL添加し、120分室温で静置することで細胞を固定した。その後、プレートを遠心することで上清を除き(遠心型脱水装置を用いる。以下同様の方法で上清を除去した)、0.1% Triton X-100含有PBSを20 μLずつ各ウェルに添加した。10分間室温静置後、上清を除き、さらに同じ操作を繰り返した。次に、0.5% SDS含有PBSを20 μLずつ各ウェルに添加し、室温で30分間静置後、上清を除去した。続いて、ブロッキング溶液(Intercept Blocking Buffer)を20 μLずつ各ウェルに添加して1時間室温で静置した。上清を除き、1次抗体としてブロッキング溶液で2,500倍希釈したERK(Thr202/Tyr20

40

50

4)のリン酸化抗体 (Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204)(D13.14.4 E) XP Rabbit mAb ; Cell Signaling Technology社) を15 μ Lずつ各ウェルに添加して、一晩4 で静置した。

翌日、上清を除き、0.05% Tween-20 (Thermo Fisher Scientific社) 含有PBSを50 μ Lずつ各ウェルに添加し、上清を除去することで各ウェルを洗浄した。洗浄は計3回行った。洗浄後、2次抗体としてブロッキング溶液で1,000倍希釈したGoat anti-Rabbit IgG H&L (IRDye 800CW) を15 μ Lずつ各ウェルに添加して、1時間室温で静置した。上清を除き、0.05% Tween-20含有PBSで1次抗体反応後と同様にして、各ウェルを3回洗浄した。上清を除いた後に、プレートを室温で3時間以上風乾させ、Aeriusにて800nmの蛍光シグナルを測定した。

DMSO添加時のシグナル値を100%、1 μ Mのトラメチニブ添加時のシグナル値を0%とし、50%阻害値 (IC₅₀) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。いくつかの式 (I) の被験化合物の結果を以下の表に示す。算出された50%阻害率が、評価範囲の濃度を越えた化合物については、評価最高濃度 (10 μ M) での阻害率を示す。

【 0 2 1 1 】

後記表中において、Exは実施例番号を表す。また、Ex 13、15、16のIC₅₀は分子量を4塩酸塩として算出し、Ex 14のIC₅₀は分子量を3塩酸塩として算出した。

【 0 2 1 2 】

【表 2】

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	3358	23	1563
2	4771	24	231
3	94	25	668
4	33% at 10 μ M	26	2020
5	329	27	2768
6	3937	28	2189
7	60	29	24
8	21	30	1280
9	69	31	158
10	9	32	69
11	59	33	102
12	16	34	200
13	608	35	1507
14	1514	36	78
15	503	37	41
16	158	38	31
17	1345	39	30
18	250	40	30
19	555	41	90
20	1068	42	365
21	2283	43	13
22	283	44	69

【 0 2 1 3 】

試験例 3 ヒトG12D変異KRAS陽性膵臓癌株AsPC-1に対する足場非依存的細胞増殖阻害作用の評価

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

AsPC-1細胞を1ウェルあたり 5×10^2 細胞となるように、 $20 \mu\text{L}$ (又は $36 \mu\text{L}$) /ウェルずつ細胞低吸着U底384ウェルプレート (PrimeSurface: 住友ベークライト社) に播種した。細胞培養条件は、10% 牛胎児血清を含むRPMI1640培地を用いて、5% CO_2 存在下37 で行った。

翌日、被験化合物 (終濃度 $10 \mu\text{M}$ から 0.3 nM の範囲で10点又は6点)、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを新鮮な培地で500倍 (又は100倍) 希釈し、 $20 \mu\text{L}$ (又は $4 \mu\text{L}$) ずつ各ウェルに添加した。6日間、5% CO_2 存在下37 で培養した後、Cell Titer-Glo 2.0 (Promega社) を $20 \mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加した。常温にて1時間プレートミキサー (FINEPCR社) を用いて攪拌した後、ARVO X3 (PerkinElmer社) にて発光シグナルを測定した。

DMSO処理におけるシグナル値を100%、細胞非存在下培地のみにおけるシグナル値を0%とし、50%阻害値 (IC_{50}) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。いくつかの式 (I) の被験化合物の結果を以下の表に示す。算出された50%阻害率が、評価範囲の濃度を越えた化合物については、評価最高濃度 ($10 \mu\text{M}$) での阻害率を示す。

【0214】

後記表中において、Exは実施例番号を表す。また、Ex 13、15、16の IC_{50} は分子量を4塩酸塩として算出し、Ex 14の IC_{50} は分子量を3塩酸塩として算出した。

【0215】

【表3 - 1】

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	37% at $10 \mu\text{M}$	23	1086
2	55% at $10 \mu\text{M}$	24	223
3	120	25	460
4	22% at $10 \mu\text{M}$	26	1349
5	490	27	1888
6	50% at $10 \mu\text{M}$	28	2017
7	73	29	33
8	27	30	1443
9	90	31	147
10	15	32	60
11	142	33	142
12	41	34	476
13	1224	35	1112
14	1119	36	159
15	211	37	64
16	73	38	51
17	684	39	52
18	217	40	46
19	242	41	155
20	884	42	399
21	852	43	33
22	128	44	123

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

Ex	IC ₅₀ (nM)
45	162
46	1277
47	448
48	161

【0216】

試験例 4 ヒトG12D変異KRAS陽性膵臓癌株PK-59担癌マウスにおける抗腫瘍作用の評価
PK-59細胞 (RIKEN BioResearch Center, RCB1901) を、10% 牛胎児血清を含むRPMI1640培地を用いて、5%CO₂存在下37℃で培養した。PK-59細胞を回収してPBSで懸濁し、等量のマトリゲル (ベクトン・ディッキンソン社) を加えて1.0~2.0x10⁷個/mLに調製した細胞懸濁液を4~5週齢の雄性ヌードマウス (BALB/c-nu(nu/nu), 日本チャールス・リバー社) 皮下に100μLの容量で植え付けた。植え付け約2週間後、各群間の腫瘍体積および体重がほぼ同等となるよう群分けを行い、翌日より被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群および被験化合物投与群各5匹で行った。化合物はエタノール (富士フイルム和光純薬)、5%ブドウ糖液 (大塚製薬)、1M 塩酸 (関東化学)、50% (2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリン (HP-β-CD) 水溶液 (ROQUETTE)、HCO-40 (日光ケミカルズ)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (関東化学) を液量比4:84.4:1.1:1:9:0.5の溶媒に溶解した。各溶媒により溶解した被験化合物または溶媒を尾静脈内に投与した。投与は1週間に1回の間隔で、2回投与した。腫瘍径および体重の測定は1週間に2回行った。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

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

被験化合物による腫瘍増殖阻害率(%)は、投与開始前日の被験化合物投与群の腫瘍体積を100%阻害、初回投与から2週間後の溶媒群の腫瘍体積を0%阻害として算出した。また、被験化合物投与群の腫瘍体積が投与開始前日の腫瘍体積を下回った場合、投与開始前日の腫瘍体積を0%退縮、腫瘍体積0を100%退縮として、被験化合物の腫瘍退縮率(%)を算出した。いくつかの式 (I) の被験化合物の結果を以下の表に示す。

【0217】

【表 4】

Ex	投与量 (mg/kg)	初回投与から2週間後の抗腫瘍作用
8	3	28%退縮
10	3	28%退縮
12	3	35%退縮
29	3	5%退縮

【0218】

試験例 5 KRAS G12D/SOS/c-Raf複合体形成阻害作用の評価

ヒトリコンピナントKRAS G12D、SOSおよびc-Rafタンパク質を用いてこれらタンパク質の複合体形成に対する被験化合物の阻害作用を時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) 法にて検討した。

384ウェルプレート (Corning社) へ、assay buffer (50 mM HEPES [Jena社], 150 mM NaCl [ナカライテスク社], 5 mM MgCl₂ [Thermo Fisher Scientific社], 0.05% Tween 20 [Sigma-Aldrich社], pH 7.0) に溶解したピオチン化AviTag -KRAS G12D (アミノ酸領域1-185, GDP) (2.5μL; 400 nM) と被験化合物を40,000 nMから40 nMまで2.5μLの液量で添加した。これにSon of Sevenless (SOS) (アミノ酸領域564

10

20

30

40

50

-1049, 2.5 μL; 1.3 μM)、GTP (Sigma-Aldrich社; 2 μM) を含むc-Raf (アミノ酸領域51-131) GST (2.5 μL; 130 nM) を加え1時間室温にて静置した。その後LANCE ULight-anti-GST (PerkinElmer社; 120 nM) およびLANCE Eu-W1024 labeled Streptavidin (PerkinElmer社; 100ng/mL) の混合液 (10 μL) を加え、EnVision 2104 (PerkinElmer社) を用いて励起波長337 nmの条件で、620 nm及び665 nmにおける蛍光強度を測定した。参照波長620 nmによる蛍光強度で値を標準化した後、溶媒処理でのシグナル値を0%阻害、GTP無添加でのシグナル値を100%阻害とし、50%阻害濃度 (IC₅₀) をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析にて算出した。

【0219】

上記試験の結果、いくつかの式 (I) の化合物においてG12D変異KRAS分解作用が確認された (試験例1)。また、複合体形成阻害作用 (G12D変異KRAS阻害作用) が確認された (試験例5)。さらに、いくつかの式 (I) の化合物においてKRASシグナルの下流にあるERKのリン酸化阻害作用が確認された (試験例2)。また、いくつかの式 (I) の化合物においてヒトG12D変異KRAS陽性膵臓癌株に対する細胞増殖阻害作用が確認され (試験例3)、ヒトG12D変異KRAS陽性膵臓癌株を担癌したマウスにおける抗腫瘍作用が確認された (試験例4)。したがって、式 (I) の化合物は、膵臓癌、特に、G12D変異KRAS陽性膵臓癌の治療等に使用できる。

10

【0220】

式 (I)、式 (XXI)、式 (XXII) 又は式 (XXIII) の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

20

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、経粘膜剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0221】

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

30

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0222】

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばEtOHのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

40

【0223】

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与すること

50

ができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。若しくは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【0224】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回で若しくは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

10

【0225】

投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

【0226】

式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物は、前述の式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

20

【実施例】

【0227】

以下、実施例に基づき、式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例にそれぞれ示す。また、下記実施例に記載の化合物は式(I)に含まれる具体的な化合物であるが、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)、式(XXI)、式(XXII)又は式(XXIII)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、若しくは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

30

【0228】

なお、本明細書において、化合物の命名にACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.)等の命名ソフトを使用している場合がある。

【0229】

また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M水酸化ナトリウム水溶液は1 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

【0230】

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

XRDは、Empyreanを用い、管球:Cu、管電流:40 mA、管電圧:45 kV、ステップ幅:0.013°、波長:1.5418 Å、測定回折角範囲(2θ):2.5~40°の条件で測定する。なお、粉末X線回折パターンはデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、粉末X線回折における回折角(2θ(°))の誤差範囲は、通常±0.2°であるが、回折角及び回折強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

40

【0231】

製造例1

7-プロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン(40 g)をTHF(400 mL)に懸濁させ、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 190 mL)を内温10度以下になるように滴下し、そのまま2時間攪拌した。塩酸(1 M, 190 mL)および氷水(約900 g

50

)を含む三角フラスコ中に反応液を一気に注ぎ、約30分間(氷が溶けるまで)室温撹拌した。不溶物を水で洗浄しながら濾取し、減圧乾燥することにより7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-オール(33.56 g)を固体として得た。

【0232】

製造例2

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

10

【0233】

製造例3

(1S,4S)-5-(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(38.4 g)及びCH₂Cl₂(500 mL)の混合物に、室温で撹拌しながらエタンチオール(5.3 mL)及びDABCO(10.6 g)を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で17時間撹拌した。エタンチオール(1 mL)を加え、さらに6時間室温で撹拌した後、DABCO(1.5 g)を加えて3日間室温で撹拌し、炭酸セシウム(2.1 g)を加えて室温で22時間撹拌した。反応混合物に氷水を注ぎCHCl₃で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、(1S,4S)-5-[7-ブromo-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(43.2 g)を泡状固体として得た。

20

【0234】

製造例4

氷/MeOH浴中で十分に冷却撹拌した(1S,4S)-5-[7-ブromo-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(40.2 g)、脱水THF(400 mL)及び(1S)-1-フェニルエタン-1-オール(10 mL)の混合物に、tBuOK(15.3 g)を加えて、アルゴン雰囲気下、冷却下で30分間、室温で30分間撹拌した。反応混合物に氷及び飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、(1S,4S)-5-{7-ブromo-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(45.94 g)を泡状固体として得た。

30

【0235】

製造例5

アルゴン雰囲気下、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-ヨード-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.02 g)、シクロプロピルボロン酸(178 mg)、リン酸三カリウム(1.06 g)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(113 mg)、MeCN(15 mL)及び水(3 mL)の混合物を、90 で6時間撹拌した。室温まで放冷した後、酢酸エチル及び水を加え、セライト(登録商標)濾過し、二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(652 mg)を泡状固体として得た。

40

【0236】

製造例6

アルゴン雰囲気下、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(2S)-2-メトキシプロ

50

ポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.75 g)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(900 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホスフィン(138 mg)、酢酸パラジウム(II)(31 mg)、無水水酸化バリウム(0.61 g)、DOX(30 mL)及び水(6 mL)の混合物を、50 で30分間攪拌した。同温度で6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(600 mg)を加え、50 でさらに1時間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライト(登録商標)濾過で除去し、濾液の二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾別後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(軸不斉に由来する約4:1のジアステレオマー混合物、866 mg)を固体として得た。得られた固体(866 mg)にMeOH(5 mL)を加えて、60 に加温して溶解させ、アルゴン雰囲気下室温で3日間攪拌した。析出した固体を少量のMeOH洗浄しながら濾取し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(軸不斉の立体配置不明のほぼ単一のジアステレオマー、200 mg)を固体として得た。

10

20

【0237】

製造例7

(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(11.14 g)及びCH₂Cl₂(170 mL)の混合物に、氷冷下でm-クロロ過安息香酸(約30%含水、7.9 g)を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。氷、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で約20分間攪拌した後、反応液をCH₂Cl₂で希釈し、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(9.02 g)を泡状固体として得た。

30

【0238】

製造例8

(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メトキシ}キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(300 mg)、(2S)-2-メトキシプロパン-1-オール(40 mg)及びTHF(4 mL)の混合物に、氷/MeOH浴で冷却下tBuOK(85 mg)を加えて、アルゴン雰囲気下、同温で30分間攪拌した。反応混合物に氷水、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メトキシ}-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(255 mg)を泡状固体と

40

50

して得た。

【0239】

製造例 9

窒素雰囲気下、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(180 mg)のMeOH(5 mL)、THF(5 mL)溶液に、10% Pd/C(50%含水、40 mg)および炭酸水素ナトリウム(80 mg)を加えた後、常圧の水素雰囲気に置換して、室温で4時間撹拌した。反応混合物を窒素雰囲気にした後、MeOHを用いてセライト(登録商標)濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(160 mg)を泡状固体として得た。

10

【0240】

製造例 10

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(100 mg)、4-(クロロメチル)安息香酸メチル(32 mg)およびDMF(2 mL)の混合物に、室温で炭酸セシウム(172 mg)を加えて、室温で6時間撹拌した。酢酸エチル及び水を加え、二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メトキシ]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(90 mg)を泡状固体として得た。

20

【0241】

製造例 11

4-[[{(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]安息香酸メチル(2.51 g)、THF(30 mL)の混合物に、室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(2.7 mL)、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(270 mg)を加えて、60 で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、CHCl₃/MeOH)で精製し、4-[[{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサソ-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-4-ヒドロキシ-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]安息香酸メチル(1.79 g)を泡状固体として得た。

30

【0242】

製造例 12

(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(11.1 g)及びTHF(150 mL)の混合物に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(10 mL)及び4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(0.7 g)を室温で撹拌しながら加えて、アルゴン雰囲気下、室温で14時間撹拌した。3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(5 mL)及び4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(0.3 g)を追加して、室温でさらに5時間撹拌した。TEA(2 mL)を加えて反応を停止した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオ

40

50

ロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(11.15 g)を泡状固体として得た。

【0243】

製造例13

窒素雰囲気下、4-[(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-4-ヒドロキシ-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸メチル(100 mg)のTHF(3 mL)溶液に、室温で炭酸セシウム(80 mg)およびPyBOP(120 mg)を加え、同温で1時間攪拌した。室温で(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(60 mg)および炭酸セシウム(160 mg)を加え、60 °Cで3時間攪拌した。室温まで放冷した後、酢酸エチルを加えてセライト(登録商標)濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(4-(メトキシカルボニル)フェニル)メトキシ]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(86 mg)を油状物として得た。

10

【0244】

製造例14

(1S,4S)-5-[(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(4-(メトキシカルボニル)フェニル)メトキシ]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(252 mg)、MeOH(3.4 mL)及びTHF(1.7 mL)の混合物に、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液(1 M、1.7 mL)を加えて、室温で6時間攪拌した。塩酸(1 M、1.77 mL)と氷水を加えて、CHCl₃/MeOH(10/1)で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して、4-[(7M)-4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(250 mg)を泡状固体として得た。

20

【0245】

製造例15

(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(4-(メトキシカルボニル)フェニル)メトキシ]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(84 mg)と1,2-ジクロロエタン(4 mL)の混合物に、室温で水酸化トリメチルすず(IV)(100 mg)を加えて、80 °Cで24時間攪拌した。室温まで放冷した後、水酸化トリメチルすず(IV)(100 mg)を加えて、80 °Cで48時間攪拌した。室温まで放冷した後、塩酸(1 M)を加えて、CHCl₃/iPrOH(4/1)で2回抽出した。併せた有機層を塩酸(1 M)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮して、4-[(7M)-4-[(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル}オキシ]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(86 mg)を油状物として得た。

30

40

【0246】

製造例16

4-[(7M)-4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸(247 mg)、3-(3-メチル-5-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩(160 mg)、DIPEA(0.3 mL)及びDMF(4 mL)の混合物に、氷/MeOH浴で冷却下HATU(2

50

30 mg) を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、氷及び飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / iPrOH) で精製し、(1S, 4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-((4-[(2S)-4-[[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (273 mg) を固体として得た。

【0247】

10

製造例 17

7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (100 g)、DOX (1000 mL)、THF (500 mL) の混合物を氷冷した後、DIPEA (240 mL)、(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (48 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で溶液の総量が約400 mLになるまで濃縮した。得られた溶液に混合溶媒 (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1、1000 mL) を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取し、(1S,4S)-5-(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (123 g) を固体として得た。

20

【0248】

製造例 18

(1S,4S)-5-((6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に関する約4.5:1の異性体混合物、20.63 g) およびEtOH (250 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (4.8 g) を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、生じた白色不溶物を酢酸エチルに溶解させて、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、低極性流分として (1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に関する単一の異性体、11.17 g) を泡状固体として、高極性流分として (1S,4S)-5-((7P)-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に関する単一の異性体、1.92 g) を泡状固体として得た。

30

【0249】

製造例 19

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

40

【0250】

製造例 20

アルゴン雰囲気下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.3 M THF溶液、100 mL) とTHF (150 mL) の混合物に、水浴で冷却しながら2-アセトアミド-4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (18 g) を少しずつ加えた。40 °C で1時間攪拌した後室

50

温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで2回洗浄した。水層に氷冷下で塩酸(1 M、140 ml)と氷水を加えて酸性にし、暫く攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧下で乾燥させた。得られた固体をメタノールで洗浄しながら濾取し、減圧下で乾燥させて、7-ブromo-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン(13.6 g)を固体として得た。

【0251】

製造例21

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-ヨードキノリン-2(1H)-オン(5 g)に塩化ホスホリル(24 mL)を加え、氷冷下でDIPEA(7 mL)をゆっくり加え、110 で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣に氷水を加えて30分攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させて7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン(5.03 g)を得た。

10

【0252】

製造例22

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン(6.4 g)及びDMAc(70 mL)の混合物にDABCO(1.8 g)を加え、40 で2時間攪拌した。エタンチオール(1.4 mL)を加えて60 で1時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて5分攪拌し、生じた固体を濾取して減圧下で乾燥させた。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブromo-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキノリン(5.76 g)を固体として得た。

【0253】

20

製造例23

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-4-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン(6.47 g)及び(1S)-1-フェニルエタン-1-オール(3.34 mL)のTHF(50 mL)溶液に、冷却バス(約-10)下でtBuOK(3.06 g)を加えて、同温度で30分間攪拌した。氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブromo-4-クロロ-6-ヨード-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン(4.67 g)を油状物として得た。

【0254】

30

製造例24

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.7 g)のDMAc(20 mL)溶液にtBuOK(1.59 g)を加えて室温で10分間攪拌して調製した混合物を、7-ブromo-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン(6.46 g)とDMAc(40 mL)の混合物に氷冷下で滴下し、同温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、氷及び酢酸エチルを加えて攪拌し、分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(3S)-3-({7-ブromo-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(4.6 g)を固体として得た。

40

【0255】

製造例25

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨードキノリン(10 g)、DABCO(3.3 g)、炭酸セシウム(23.3 g)及びDMAc(100 mL)の混合物に、(2S)-2-メトキシプロパン-1-オール(3 mL)を加えて、室温で1.5時間攪拌した後、60 で12時間攪拌した。室温まで放冷し、水と酢酸エチルを加えてしばらく攪拌した後、二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-ブromo-4-クロロ-8-フルオロ-

50

6-ヨード-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン (5.97 g) を固体として得た。

【0256】

製造例 26

7-プロモ-4-クロロ-6-ヨード-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン (1.6 g) のDMAc (5 mL) 溶液に、室温で(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (832 mg) 及び炭酸カリウム (768 mg) を加えて、120 °C で終夜攪拌した。120 °C で(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (278 mg) 及び炭酸カリウム (384 mg) を追加し、同温度で終夜攪拌した。室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、(1S,4S)-5-{7-プロモ-6-ヨード-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.02 g) を泡状固体として得た。

10

【0257】

製造例 27

アルゴン雰囲気下、3-ヒドロキシ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン-2,6-ジオン (800 mg) のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (809 µL) およびピリジン (520 µL) を加え、同温で1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、トリフルオロメタンスルホン酸1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル (1.1 g) を油状物として得た。

20

【0258】

製造例 28

アルゴン雰囲気下、6-プロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (350 mg) のTHF (20 mL) 溶液に、氷 / 塩化ナトリウム浴で冷却下、tBuOK (260 mg) を加えて同温で30分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル (700 mg) のTHF (7 mL) 溶液を10分かけて滴下し、同温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで濾取、洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-(5-プロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン-2,6-ジオン (524 mg) を固体として得た。

30

【0259】

製造例 29

4-[(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (285 mg) およびTHF (3 mL) の混合物に、アルゴン雰囲気下、氷冷下でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 M THF溶液、2.4 mL) をゆっくり滴下、続いて3-プロモピペリジン-2,6-ジオン (268 mg) を加えた後、75 °C で16時間攪拌した。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / iPrOH) で精製し、4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (106 mg) を油状物として得た。

40

【0260】

製造例 30

7-プロモ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン (8.5 g)、3-プロモピペリジン-2,6-ジオン (9.9 g) およびMeCN (80 mL) の混合物に炭酸カリウム (8.2 g) を加え、70 °C で12時間攪拌した。反応混合物に水 (600 mL) を注ぎ、生じた不溶物を水で洗浄しな

50

から濾取した。得られた固体にトルエンを加えて、減圧下で濃縮して水を共沸した。得られた粗生成物に石油エーテル/酢酸エチル(4/1)を加えて粉末化、濾取し、3-(7-プロモ-2-オキソ-1,3-ベンゾオキサゾール-3(2H)-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(11 g)を固体として得た。

【0261】

製造例32

3-(5-プロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン-2,6-ジオン(500 mg)に、トリフルオロ酢酸(5 mL)およびトリフルオロメタンスルホン酸(5 mL)を加え、60 で1時間攪拌した。液量が半分程度になるまで減圧下で濃縮し、酢酸エチルを加えて、氷冷下の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いでしばらく攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、3-(5-プロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(300 mg)を固体として得た。

10

【0262】

製造例33

アルゴン雰囲気下、3-(5-プロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(4.32 g)、ピニルトリフルオロホウ酸カリウム(7.5 g)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(1.16 g)、炭酸セシウム(9.2 g)、DOX(50 mL)、水(5 mL)の混合物を、80 で3時間攪拌した。酢酸エチルと水を加えて、セライト(登録商標)濾過した。二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた固体をiPr₂Oで洗浄しながら濾取し、減圧下で乾燥させて、3-(5-エテニル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(559 mg)を固体として得た。

20

【0263】

製造例34

3-(5-エテニル-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(373 mg)、DOX(10 mL)、水(1 mL)の混合物に、室温で過ヨウ素酸ナトリウム(570 mg)、四酸化オスミウム(2.5 重量% tBuOH溶液、13.3 g)、4-メチルモルホリンN-オキシド(88 mg)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒド(280 mg)を固体として得た。

30

【0264】

製造例35

1-(6-エテニル-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(1.44 g)を室温でMeOH(30 mL)とCH₂Cl₂(30 mL)の混合溶媒に溶解させ、ドライアイス-アセトン冷媒で冷却下、オゾンガスをバブリングしながら1.5時間攪拌した。同温でジメチルスルフィド(1.2 mL)を加えた後、室温に昇温し終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルとMeOHの混合溶媒で洗浄し、3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボアルデヒド(527 mg)を固体として得た。

40

【0265】

製造例36

1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミ

50

ダゾール-5-カルボアルデヒド (148 mg)、(2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (210 mg)、CH₂Cl₂ (2 mL)、N-メチル-2-ピロリドン (2 mL) の混合物に、室温で酢酸 (31 μL) を加えて室温で30分間攪拌した。室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (220 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / iPrOH) で精製し、(2S)-4-{{1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (224 mg) を泡状固体として得た。

10

【0266】

製造例37

(2S)-4-{{1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg) 及びCH₂Cl₂ (2 mL) の混合物に、塩化水素 (4 M DOX溶液、3 mL) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物にiPr₂Oを加えて、生じた固体を濾取、iPr₂Oで洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-(3-メチル-5-{{(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩 (178 mg) を固体として得た。

【0267】

20

製造例38

5-クロロ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (100 mg)、カリウム{{4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル}メチル}トリ(フルオロ)ボラヌイド (333 mg)、酢酸パラジウム(II) (12 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (45 mg)、炭酸セシウム (532 mg)、DOX (2 mL)、水 (0.4 mL) をアルゴン雰囲気下で混合し、マイクロ波照射下、130 °Cで1時間反応させた。室温まで冷ました後、水および酢酸エチルを加え、不溶物をセライト (登録商標) にて濾別した。二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH) で精製し、4-{{(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (120 mg) を油状物として得た。

30

【0268】

製造例39

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-4-(5-ブromo-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-5-オキソペンタン酸メチル (209.5 mg)、カリウム{{(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}トリ(フルオロ)ボラヌイド (380 mg)、炭酸セシウム (577 mg)、水 (1 mL) 及びDOX (5 mL) の混合物に、酢酸パラジウム(II) (13 mg) 及びジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (42 mg) を加え、100 °Cで5時間攪拌した。放冷後、酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライト (登録商標) 濾過した。濾液を分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾別後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH) で精製し、(2S)-4-{{2-(1-アミノ-5-メトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (148 mg) を泡状固体として得た。

40

【0269】

製造例40

1-{{(4-ブromo-3-フルオロフェニル)メチル}-3-{{(4-メトキシフェニル)メチル}-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (100 mg)、カリウム{{(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}トリ(フルオロ)ボラヌイド (150 mg)、炭酸セシウム (240

50

mg)、水(0.4 mL)及びDOX(アルゴンバブリングで脱気、2 mL)の混合物に、メシル[(トリ-t-ブチルホスフィン)-2-(2-アミノピフェニル)]パラジウム(II)(15 mg)を室温で加え、100 で1時間攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチル及び水を加え、セライト(登録商標)濾過して濾液を得た。水層を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(2S)-4-{{2-フルオロ-4-({3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}メチル)フェニル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(59 mg)を油状物として得た。

【0270】

10

製造例41

アルゴン雰囲気下、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(220 mg)、4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(204 mg)、DIPEA(0.3 mL)、N-メチル-2-ピロリドン(4 mL)の混合物を80 で3時間攪拌した。放冷した後、水と酢酸エチルで希釈し、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-({2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(86 mg)を泡状固体として得た。

20

【0271】

製造例42

アルゴン雰囲気下、4-ブromo-2-(ブromoメチル)安息香酸メチル(300 mg)、4,5-ジアミノ-5-オキソペンタン酸メチルー塩酸塩(231 mg)、DIPEA(0.35 mL)、DMF(6 mL)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水と酢酸エチルで希釈し、分液した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH)で精製し、5-アミノ-4-(5-ブromo-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-5-オキソペンタン酸メチル(209.5 mg)を固体として得た。

30

【0272】

製造例43

アルゴン雰囲気下、(2S)-4-{{2-(1-アミノ-5-メトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(144 mg)及びTHF(6 mL)の混合物に、氷冷下でトリメチルシラノール酸カリウム(40 mg)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水と酢酸エチルで希釈し、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH)で精製し、(2S)-4-{{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(129 mg)を固体として得た。

40

【0273】

製造例44

(2S)-4-{{3-[カルバモイル(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.92 g)のMeCN(20 mL)懸濁液に、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(40 重量% MeOH溶液、480 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH)で精製し、(2S)-4-{{3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン

50

酸tert-ブチル (1.09 g) を固体として得た。

【0274】

製造例 4 5

N-ヨードコハク酸イミド (13.9 g) のDMF (35 mL) 溶液に、室温で(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メタノール (2.5 g) を加え、同温で終夜攪拌した後、60 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、濃縮、残渣を酢酸エチルで洗浄して、(3-ヨード-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メタノール (2.19 g) を固体として得た。

10

【0275】

製造例 4 6

3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (1.05 g)、(3-ヨード-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メタノール (1.09 g)、ヨウ化銅(I) (420 mg) リン酸三カリウム (1.7 g) racemic-(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (280 µL) をDOX (20 mL) に懸濁させ、マイクロ波照射下、120 °Cで3時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルと水を加えた後、セライト (登録商標) 濾過した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH) で精製し、1-[6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (293 mg) を泡状固体として得た。

20

【0276】

製造例 4 7

7-プロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.7 g) および3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (1.5 g) のDOX (17 mL) 溶液に、DIPEA (4.58 mL)、ヨウ化銅(I) (1.0 g) およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン (1.13 mL) を順次加えて、窒素雰囲気下、130 °Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル) で精製して、1-(7-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (750 mg) を固体として得た。

30

【0277】

製造例 4 8

1-[6-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (320 mg) のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、室温で1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン (470 mg) を加えて1時間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、しばらく攪拌した後、CHCl₃で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH) で精製し、3-{3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボアルデヒド (208 mg) を泡状固体として得た。

40

【0278】

製造例 4 9

(2S)-4-[(3-{3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (153 mg) に、室温でトリイソプロピルシラン (165 µL)、トリフルオロ酢酸 (1 mL)、トリフルオロメタンスルホン酸 (1 mL) の順に加え、室温で終夜攪拌した後、70 °Cで4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸MeCN溶液 / 0.1%ギ酸水溶液) で精製した。目的物を含む分画に飽和炭酸水素ナト

50

リウム水溶液を加え、 CHCl_3 / $i\text{PrOH}$ (4 / 1) で4回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過、濃縮して、1-(2-メチル-6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-2H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (50 mg) を固体として得た。

【0279】

製造例50

(2S)-4-[(3-{3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (500 mg) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (5 mL) を加え、60 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を氷水 (100 mL) に注ぎ、5分間攪拌した後、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (MeCN / 0.1%ギ酸水溶液) で精製して、1-(7-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン n トリフルオロメタンスルホン酸塩 (185.9 mg) を固体として得た。

【0280】

製造例51

アルゴン雰囲気下、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (900 mg) とTHF (7 mL) の混合物に、氷冷下でtBuOK (295 mg) を2回に分けて加えた。反応混合物を氷冷下で10分間攪拌した後、氷冷下で、3-ヨード-1-メチル-1H-インダゾール-5-カルボアルデヒド (500 mg) とTHF (7 mL) の混合物を滴下し、室温で45分間攪拌した。得られた反応混合物を再度氷冷し、別途 (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (900 mg) とTHF (7 mL) の混合物に氷冷下でtBuOK (295 mg) を加えて10分間攪拌することで得られた懸濁液を加え、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下で反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、3-ヨード-5-(2-メトキシエチル)-1-メチル-1H-インダゾール (351 mg) を油状物として得た。

【0281】

製造例52

3-ヨード-5-(2-メトキシエチル)-1-メチル-1H-インダゾール (250 mg) に、水 (2 mL) とギ酸 (2 mL) を加えて、80 で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に CH_2Cl_2 (2 mL)、(2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg)、酢酸 (50 μL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (200 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、 CHCl_3 で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過、濃縮して、(2S)-4-[2-(3-ヨード-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (154 mg) を泡状固体として得た。

【0282】

製造例53

(2S)-4-[(3-シアノ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (4.46 g) とプロパン-1-オール (40 mL) の混合物に、室温でメチルヒドラジン (10 mL) を加えて100 で6時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 / MeOH) で精製し、(2S)-4-[(3-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (4.56 g) を固体として得た。

【0283】

製造例54

3-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル (9.00 g) のEtOH (100 mL) 溶液に、25 でメチルヒドラジン硫酸塩 (32.4 g) およびTEA (75.2 mL) を加えて、110 で48時間

10

20

30

40

50

攪拌した。反応混合物を水（300 mL）に注いだ後、減圧下で濃縮して揮発性物質を留去した。生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥させた。得られた固体に酢酸エチル（50 mL）を加えて25℃で10分間攪拌して粉碎し、7-ブromo-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン（8 g）を固体として得た。

【0284】

製造例 5 5

(2S)-4-[(3-アミノ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3 g）に氷冷下で1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（1.66 mL）と乳酸（1 g）を加え、室温で0.5時間静置した後、アクリル酸エチル（3 mL）を加えて90℃で終夜攪拌した。反応液を室温とし、酢酸エチルと水を加えしばらく攪拌した。水層と有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（CHCl₃ / MeOH）で精製し、(2S)-4-[(3-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.95 g）を油状物として得た。

10

【0285】

製造例 5 6

(2S)-4-[(3-[(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.95g）に、室温で酢酸（24 mL）、水（8 mL）、シアン酸ナトリウム（830 mg）の順に加え、同温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、CHCl₃ / MeOH）で精製し、(2S)-4-[(3-[カルバモイル(3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.92 g）を泡状固体として得た。

20

【0286】

製造例 5 7

6-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン（1 g）のDMF（10 mL）溶液に、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.4 g）、DABCO（720 mg）及び炭酸セシウム（4.72 g）を加えて室温で2時間攪拌した。酢酸エチルと水を加えて有機層を抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノール/酢酸エチル）で精製し、4-[(6-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（447 mg）を固体として得た。

30

【0287】

製造例 5 8

水素化ナトリウム（60% 鉱油分散体、500 mg）とDMAc（25 mL）の混合物に、20℃で4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.10 g）を加え、20℃で30分間攪拌した。反応混合物に2-フルオロ-4-ヨード-3-メチルピリジン（2.47 g）を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に水（5 mL）を加えて得られた溶液を、逆相HPLC（0.05% アンモニア水 / MeOH）で精製し、4-[(4-ヨード-3-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.85 g）を油状物として得た。

40

【0288】

製造例 5 9

4-[(6-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（532 mg）、DOX（10 mL）及び水（2 mL）の混合物に、氷冷下で亜鉛粉末（830 mg）及び塩化アンモニウム（680 mg）を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、セライト（登録商標）を加えてしばらく攪拌した。不溶物をセライト（登録商標）濾過で除去した。濾液を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

50

乾燥させた。不溶物を濾別後、減圧下で濃縮し、4-[(5-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (480 mg) を油状物として得た。

【0289】

製造例60

窒素雰囲気下、3-ヨードフェノール (500 mg)、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (525 mg)、トリフェニルホスフィン (650 mg)、THF (5 mL) の混合物に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジイソプロピル (500 μL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、4-[2-(3-ヨードフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (742 mg) を油状物として得た。

10

【0290】

製造例61

窒素雰囲気下、3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (300 mg) のDMF (6 mL) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (55% 鉱油分散体、70 mg) を加えて、同温で10分間攪拌した。同温で1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼン (430 mg) を加えて30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、1-[(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)メチル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (473 mg) を油状物として得た。

20

【0291】

製造例62

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-({7-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.38 g)、シクロプロピルボロン酸 (255 mg)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (162 mg)、MeCN (15 mL) 及び水 (3 mL) の混合物にリン酸三カリウム (1.52 g) を加えて、90 °C で6時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル及び水を加え、二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(3S)-3-({7-ブロモ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (589 mg) を泡状固体として得た。

30

【0292】

製造例63

(1S,4S)-5-({7-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (45.93 g)、シクロプロピルボロン酸 (9.8 g)、リン酸三カリウム (55 g)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (5.4 g)、MeCN (360 mL)、DOX (240 mL) 及び水 (120 mL) の混合物を、脱気した後アルゴンガスで置換し、アルゴン雰囲気下90 °C で5時間攪拌した。放冷した反応混合物を約半分の量まで減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) と水 (300 mL) を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、チオール修飾シリカゲル (約10 g) と塩基性シリカゲル (約10 g) を加えて、室温で30分間攪拌した。酢酸エチルで洗浄しながら不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(1S,4S)-5-({7-ブロモ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (27.74 g) を泡状固体として得た。

40

【0293】

製造例64

50

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-({7-ブromo-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.71 g)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (3.44 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホスフィン (531 mg)、酢酸パラジウム (II) (106 mg)、無水水酸化バリウム (2.29 g) を DOX (110 mL) 及び水 (22 mL) に懸濁させ、50 で15分間攪拌した。6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (1.6 g) を加え、50 でさらに15分間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライト (登録商標) 濾過で除去し、濾液の二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (軸不斉に由来する約 5 : 1 のジアステレオマー混合物、3.88 g) を油状物として得た。

10

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

20

30

同様に、(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (軸不斉に由来する約 5 : 1 のジアステレオマー混合物、2.95 g) に EtOH (6 mL) を加え、70 に加温して溶解させた。室温で (上記で得られた) 軸不斉混合物の粉末を微量加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、少量の EtOH で洗浄して、(3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (軸不斉に由来する約 1 : 1 のジアステレオマー混合物、699 mg) を無色粉末として得た。濾液を濃縮し、目的の (3S)-3-({6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (軸不斉の立体配置不明の単一のジアステレオマー、2.33 g) を泡状固体として得た。

40

【 0 2 9 4 】

製造例 6 5

(1S,4S)-5-({7-ブromo-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (17.7 g)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (19.6 g)、酢酸パラジウム (II) (0.7 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホス

50

フィン (2.7 g)、水酸化バリウム (14.6 g)、DOX (500 mL)、水 (50 mL) の混合物を、脱気した後アルゴンガスで置換し、アルゴン雰囲気下50 で6時間攪拌した。放冷した反応懸濁液を酢酸エチルで洗浄しながらセライト (登録商標) 濾過した。濾液を減圧下で1/4程度まで濃縮した後、水を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で2回精製し、(1S,4S)-5-{{6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (軸不斉に関する約4.5:1の異性体混合物、20.64 g) を泡状固体として得た。

10

【0295】

製造例66

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-{{6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.70 g) のCH₂Cl₂ (30 mL) 溶液に、氷冷下でm-クロロ過安息香酸 (約30%含水、1.6 g) を加えて、同温度で1時間攪拌した。氷冷下で、チオ硫酸ナトリウム・五水和物 (1.7 g) を含む水溶液 (10 mL)、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、室温で30分間攪拌した後、反応混合物にCHCl₃を加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(3S)-3-{{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.68 g) を泡状固体として得た。

20

【0296】

製造例67

(1S,4S)-5-[(7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキササン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (200 mg)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (32 mg) 及びTHF (4 mL) の混合物に、氷/MeOH浴で冷却下、tBuOK (56 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に氷水および飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(1S,4S)-5-{{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキササン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}-2-[(オキササン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (144 mg) を泡状固体として得た。

30

【0297】

製造例68

(3S)-3-{{6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}キノリン-4-イル}オキシ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (835 mg)、(2S)-2-メトキシプロパン-1-オール (97 µL) のTHF (10 mL) 溶液に、氷冷下でtBuOK (114 mg) を加えて、同温で2時間攪拌した。反応溶液に氷水、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(3S)-3-{{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシ

40

50

カルボニル)フェニル]メトキシ}-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(374 mg)を泡状固体として得た。

【0298】

製造例69

(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(4.5 g)、MeOH(100 mL)の混合物に、10% Pd/C(52%含水、1 g)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。セライト(登録商標)を加えて、酢酸エチルおよびCHCl₃で洗浄しながら濾過した。濾液にトルエン(約20 mL)を加えて減圧下で濃縮し、得られた固体にMeOH(80 mL)及び10% Pd/C(52%含水、1.4 g)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。セライト(登録商標)を加えて、酢酸エチルおよびCHCl₃で洗浄しながら濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.42 g)を泡状固体として得た。

10

【0299】

製造例70

窒素雰囲気下、(3S)-3-((6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.3 g)のMeOH(15 mL)、THF(15 mL)溶液に、10% Pd/C(50%含水、300 mg)および炭酸水素ナトリウム(600 mg)を加えた後、常圧の水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応混合物を窒素雰囲気にした後、MeOHを用いてセライト(登録商標)濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、(3S)-3-((6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシキノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.16 g)を泡状固体として得た。

20

30

【0300】

製造例71

(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.01 g)、DMF(30 mL)及び4-(クロロメチル)安息香酸メチル(1 g)の混合物に、室温で撹拌しながら炭酸セシウム(4 g)を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物に氷水および飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-[[4-(メトキシカルボニル)フェニル]メトキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.32 g)を泡状固体として得た。

40

【0301】

製造例72

(3S)-3-((6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシキノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.16 g)、4-(クロロメチル)安息香酸メチル(375 mg)及びDMF(12 mL)の混合物に、室温で炭酸セシウム(2 g)を加えて、室温で6時間撹

50

拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、(3S)-3-{{6-シクロプロピル-2-(エタンホルニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}キノリン-4-イル}オキシ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.22 g）を泡状固体として得た。

【0302】

製造例73

(1S,4S)-5-{{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（142 mg）、MeOH（1 mL）及びTHF（1 mL）の混合物に、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液（1 M、1 mL）を加えて、室温で6時間攪拌した。氷冷下で塩酸（1 M、1 mL）を加えて、CHCl₃/MeOH（9/1）で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して、4-{{((7M)-4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}安息香酸（132 mg）を固体として得た。

【0303】

製造例74

(3S)-3-{{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}オキシ}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（250 mg）のMeOH（2 mL）、THF（2 mL）溶液に、室温で水酸化ナトリウム水溶液（1 M、1.2 mL）を加えて、室温で6時間攪拌した。氷冷下で酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、有機層を抽出した。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、得られた残渣にiPr₂Oを加えて析出した固体を濾取、iPr₂Oで洗浄し、4-{{(4-{{(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル}オキシ}-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル)オキシ)メチル}安息香酸（216 mg）を固体として得た。

【0304】

製造例75

(1S,4S)-5-{{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-{{4-(メトキシカルボニル)フェニル}メトキシ}-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル（90 mg）、MeOH（1 mL）及びTHF（1 mL）の混合物に、室温で水酸化ナトリウム水溶液（1 M、430 μL）を加えて、室温で終夜攪拌した。氷冷下で酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、有機層抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、4-{{(4-{{(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル}安息香酸（80 mg）を泡状固体として得た。

【0305】

製造例76

4-{{((7M)-4-[(1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}安息香酸（65 mg）、3-(3-メチル-5-{{(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}-2-オキソ-2,3

10

20

30

40

50

-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩 (41 mg)、DIPEA (50 μL) 及びDMF (1 mL) の混合物に、氷冷下でHATU (35 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。酢酸エチル、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / iPrOH) で精製し、(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-((4-((2S)-4-([1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (80 mg) を固体として得た。

10

【0306】

製造例77

4-((4-((3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-((2S)-2-メトキシプロポキシ)キノリン-8-イル)オキシ]メチル)安息香酸 (80 mg)、3-(3-メチル-5-((3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩 (40 mg)、DIPEA (64 μL) のDMF (1 mL) 溶液に、氷冷下でHATU (41 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルと水を加えて、有機層を抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / iPrOH) で精製し、(3S)-3-((6-シクロプロピル-8-((4-((2S)-4-([1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-((2S)-2-メトキシプロポキシ)キノリン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (75 mg) を泡状固体として得た。

20

【0307】

製造例78

4-(((4-((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-((2S)-2-メトキシプロポキシ)キノリン-8-イル)オキシ)メチル)安息香酸 (76 mg)、3-(3-メチル-5-((3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩 (39 mg) 及びDIPEA (60 μL) のDMF (1 mL) 溶液に、氷冷下でHATU (39 mg) を加えて、室温で2時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / iPrOH) で精製し、(1S,4S)-5-((6-シクロプロピル-8-((4-((2S)-4-([1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-((2S)-2-メトキシプロポキシ)キノリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (100 mg) を泡状固体として得た。

30

40

【0308】

製造例79

4-(((7M)-4-((1S,4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル)オキシ)メチル)安息香酸 (70 mg)、1-(7-((3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン n トリフルオロメタンスルホン酸塩 (64 mg)、DIPEA (100 μL) のDMF (2 mL) 溶液に、氷冷下でHATU (63 mg) を加えて、室温

50

で4時間攪拌した。反応混合物を CHCl_3 と水で希釈し、二層を分離し、水層を CHCl_3 で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$) で精製し、(1*S*,4*S*)-5-((7*M*)-6-シクロプロピル-8-((4-[(2*S*)-4-[[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-7-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (84.9 mg) を泡状固体として得た。

【0309】

製造例 80

4-(((7*M*)-4-[(1*S*,4*S*)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸 (70 mg)、5-[(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオンn塩酸塩 (45 mg)、DMF (1 mL) の混合物に、氷冷下でDIPEA (60 μL) およびHATU (45 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、二層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$) で精製し、(1*S*,4*S*)-5-((7*M*)-6-シクロプロピル-8-[[4-(3-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニル]メトキシ}-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (100 mg) を固体として得た。

【0310】

製造例 81

アルゴン雰囲気下、4-(((7*M*)-4-[(1*S*,4*S*)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸 (100 mg)、3-(5-[[3(3*S*)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-インダゾール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンn塩酸塩 (61 mg)、DIPEA (0.1 mL)、DMF (6 mL) の混合物に、氷冷下でHATU (90 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈し、水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3 / \text{MeOH}$) にて精製し、(1*S*,4*S*)-5-((7*M*)-6-シクロプロピル-8-((4-[(2*S*)-4-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (127.6 mg) を泡状固体として得た。

【0311】

製造例 82

4-(((7*M*)-4-[(1*S*,4*S*)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]安息香酸 (130 mg)、1-(1-メチル-6-[[3(3*S*)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-1*H*-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオンn塩酸塩 (76 mg)、DIPEA (130 μL) 及びDMF (1.3 mL) の混合物に、HATU (78 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく攪拌し、生じた固体を濾

10

20

30

40

50

取して、(1*S*,4*S*)-5-((7*M*)-6-シクロプロピル-8-((4-((2*S*)-4-([3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1*H*-インダゾール-6-イル]メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル}メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1*H*-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(164 mg)を固体として得た。

【0312】

製造例 8 3

アルゴン雰囲気下、(1*S*)-1-フェニルエタン-1-オール(1.56 mL)の脱水THF(40 mL)溶液にtBuOK(1.39 g)を加えて室温で30分間攪拌して調製した混合物を、7-プロモ-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-8-フルオロ-6-ヨードキノリン(5.5 g)と脱水THF(40 mL)の混合物に氷冷下で20分間かけて滴下し、同温で10分間攪拌した。別途アルゴン雰囲気下で(1*S*)-1-フェニルエタン-1-オール(0.45 mL)の脱水THF(10 mL)溶液にtBuOK(415 mg)を加えて室温で10分間攪拌して調製した混合物を、先の反応混合物に氷冷下でゆっくり滴下し、同温で10分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、氷及び酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾別し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、7-プロモ-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1*S*)-1-フェニルエトキシ]キノリン(4.9 g)を油状物として得た。少し不純物の混じったフラクションを濃縮し、7-プロモ-4-クロロ-2-(エチルスルファニル)-6-ヨード-8-[(1*S*)-1-フェニルエトキシ]キノリン(1.56 g)を油状物として得た。

【0313】

製造例 8 4

アルゴン雰囲気下、1-(6-プロモ-1-メチル-1*H*-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(600 mg)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(995 mg)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(152 mg)、炭酸セシウム(1.21 g)、DOX(12.5 mL)、水(3 mL)の混合物を、80 °Cで3時間攪拌した。室温まで放冷した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、CHCl₃/MeOH)で精製し、1-(6-エチニル-1-メチル-1*H*-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(546 mg)を固体として得た。

【0314】

製造例 8 5

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-カルボアルデヒド(52 mg)、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル(46 mg)及びCH₂Cl₂(1 mL)の混合物に、酢酸(10 μL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(60 mg)を加えて、室温で16時間攪拌した。CHCl₃で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく攪拌した後、二層を分離し、水層をCHCl₃/MeOH(9/1)で抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH)で精製し、3-([2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル]メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル(不純物を含む、84 mg)を油状物として得た。

【0315】

製造例 8 6

3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1*H*-インダゾール-6-カルボアルデヒド(50 mg)、酢酸(11 μL)、CH₂Cl₂(1 mL)、N-メチル-2-ピロリドン(1 mL)の混合物に、(2*S*)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(115 mg)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(120 mg

)を加えて、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく攪拌し、水層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で二度洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH) で精製し、(2S)-4-{{3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (74 mg) を泡状固体として得た。

【0316】

製造例 87

3-{{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル}-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (82 mg) 及びCH₂Cl₂ (2 mL) の混合物に、氷冷下で塩化水素 (4 M DOX溶液、1 mL) を加えて、室温で終夜攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥させて、5-{{(3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル}-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン n 塩酸塩 (49 mg) を固体として得た。

10

【0317】

製造例 88

(2S)-4-{{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (124 mg) 及びCH₂Cl₂ (8 mL) の混合物に、氷冷下で塩化水素 (4 M DOX溶液、4 mL) を加えて、室温で18時間攪拌した。減圧下で濃縮し、3-(5-{{(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン n 塩酸塩 (125 mg) を固体として得た。

20

【0318】

製造例 89

(2S)-4-{{3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (74 mg) 及びCH₂Cl₂ (2 mL) の混合物に、塩化水素 (4 M DOX溶液、2 mL) を加えて、室温で6時間攪拌した。減圧下で濃縮し、1-(1-メチル-6-{{(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン n 塩酸塩 (75 mg) を固体として得た。

30

【0319】

製造例 90

1-(7-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-{{(4-メトキシフェニル)メチル}-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン (500 mg)、カリウム{{(3S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}トリ(フルオロ)ボラヌイド (1.1 g)、DOX (5 mL)、水 (1 mL) の混合物に、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (167 mg)、炭酸セシウム (1.1 g) および酢酸パラジウム(II) (52.3 mg) を順次加えて、100 で12時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH) で精製して、(2S)-4-{{3-{{3-{{(4-メトキシフェニル)メチル}-2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (550 mg) を油状物として得た。

40

【0320】

製造例 91

4-プロモ-6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (100 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (61.42 g)、トリフェニルホスフィン (10.57 g)、酢酸カリウム (59.34 g)、DOX (1000 mL) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で酢酸パラジウム(II) (4.52 g) を加えた。反応混合物の脱気と窒素ガス充填を3回ずつ行った後、窒素雰囲気下100 で12時間攪拌した。冷却後

50

に水 (1500 mL) を加えて、酢酸エチル (900 mL) で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、不溶物を濾去した。得られた溶液に活性炭 (50 g) を加えて20 で1時間攪拌し、酢酸エチル (50 mL) で3回洗いこみながら濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣に MeOH (200 mL) を加えて粉末化し、濾取、減圧下で乾燥して6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (110 g) を固体として得た。

【0321】

製造例 9 2

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

【0322】

製造例 9 3

4-ブromo-6-フルオロ-1H-インダゾール (235 g)、TEA (183 mL)、CH₂Cl₂ (1880 mL) の混合物に、室温で1,1',1''-(クロロメタントリイル)トリベンゼン (335 g) を加えて、25 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を氷水 (1.5 L) に注ぎ込み、有機層と水層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (400 mL) で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に石油エーテル (550 mL) を加えて粉末化 (0、2時間) した後、濾取、減圧下で乾燥して4-ブromo-6-フルオロ-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (508.98 g) を固体として得た。

【0323】

製造例 9 4

エタンチオール (3.6 mL) 及びDABCO (7.7 g) を、7-ブromo-4-tert-ブトキシ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (21 g) のCH₂Cl₂ (200 mL) 懸濁液に室温で加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。氷冷下、水を加えて反応を停止した。CHCl₃を加え、有機層と水層を分離し、水層をCHCl₃で3回抽出した。

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

【0324】

製造例 9 7

7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (14.21 g) に、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (19.3 g)、酢酸パラジウム (II) (0.67 g)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホスフィン (2.67 g)、無水水酸化バリウム (14.6 g)、及びDOX (500 mL) /水 (100 mL) を加え、脱気とアルゴンガス置換操作を数回実施した後、アルゴン雰囲気下、50 で終夜加熱攪拌した。放冷した反応懸濁液を酢酸エチルで洗浄しながらセライト (登録商標) 濾過し、灰色不溶物を濾去した。濾液を減圧下で1/4程度まで濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン /酢酸エチル) で精製し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニル

10

20

30

40

50

メチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来する約 3 : 3 : 1 のジアステレオマー混合物、16.44 g) を固体として得た。

【0325】

製造例 98

窒素気流下、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来する約 3 : 3 : 1 のジアステレオマー混合物、33.71 g)、をCH₂Cl₂ (500 mL) に溶解させ、氷冷下でm-クロロ過安息香酸 (約30%含水、22.4 g) を加え (内温: 5-10 °C)、2時間室温で撹拌した。反応液に、氷冷下でチオ硫酸ナトリウム五水和物 (11 g) の水溶液 (300 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を注ぎ、30分間室温で撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来するジアステレオマー混合物) を得た。得られた残渣にiPrOH (1000 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。生じた固体を濾取し、iPrOHで洗浄、減圧下で乾燥し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (軸不斉に由来する約 1 : 1 のジアステレオマー混合物、11.52 g) を固体として得た。濾液を減圧下で濃縮し、目的とする(7M)-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エタンスルホニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン (単一のジアステレオマー、23.29 g) を固体として得た。

【0326】

製造例 227

(2E)-2-ベンジリデンヒドラジン-1-カルボン酸フェニル (200 mg)、5-プロモ-2-ヨードアニリン (373 mg)、DABCO (281 mg) 及びベンゾトリフルオリド (9 mL) の混合物を100 °Cで12時間撹拌した。放冷後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣にDMSO (8 mL)、ヨウ化銅 (I) (24 mg) 及び1,10-フェナントリン (46 mg) を加えて、100 °Cで5時間撹拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、1-[(E)-ベンジリデンアミノ]-5-プロモ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (451 mg、不純物を含む) を固体として得た。

【0327】

製造例 228

製造例 227 で得られた1-[(E)-ベンジリデンアミノ]-5-プロモ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (450 mg、不純物を含む)、炭酸カリウム (576 mg) 及びDMF (8 mL) の混合物にヨウ化メチル (0.195 mL) を加えて、室温で4時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/CHCl₃) で精製し、1-[(E)-ベンジリデンアミノ]-5-プロモ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (201 mg) を固体として得た。

【0328】

製造例 229

1-[(E)-ベンジリデンアミノ]-5-プロモ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (197 mg) 及びMeOH (4 mL) の混合物に、ヒドロキシルアミン (60 mg) とMeOH (4 mL) の混合物を加えて、加熱還流下で8時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、MeOH (7 mL)、及びヒドロキシルアミン (120 mg) とMeOH (1 mL) の混合物を加えて、加熱還流下で8時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し

、1-アミノ-5-ブromo-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (109 mg) を固体として得た。

【0329】

製造例231

3-[(5-ブromo-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)アミノ]プロパン酸エチル (100 mg)、CH₂Cl₂ (2 mL) 及びピリジン (48 μL) の混合物に、氷冷下でトリホスゲン (45 mg) のCH₂Cl₂ (1 mL) 溶液を加え、氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。溶液をCH₂Cl₂で希釈し、塩酸 (0.5 M) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣に氷冷下でアンモニア (7 M MeOH溶液、2.6 mL) を加えて、室温で2.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3-[(5-ブromo-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)(カルバモイル)アミノ]プロパン酸エチル (112.6 mg) を固体として得た。

10

【0330】

製造例236

3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸メチル (17 mL) 及び、オルトギ酸トリメチル (20 mL) の混合物に、氷冷下で濃硫酸 (500 μL) を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液を室温、減圧下で4時間かけて濃縮、乾燥した。残渣に室温で、5-アミノピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (11.4 g) 及びDMAc (300 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下、110 °Cで終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加えて生じた固体を濾取し、減圧下50 °Cで終夜乾燥させ、3-シクロプロピル-3-[(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)アミノ]プロパ-2-エン酸メチル (22.3 g) を固体として得た。

20

【0331】

製造例237

3-シクロプロピル-3-[(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)アミノ]プロパ-2-エン酸メチル (870 mg) を室温でNMP (17 mL) に溶解させ、アルゴン雰囲気下220 °Cで5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加えて生じた固体を濾取し、減圧下、50 °Cで1時間乾燥させ、6-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4,8-トリオール (230 mg) を固体として得た。

【0332】

製造例238

6-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4,8-トリオール (5.71 g) のDMF (90 mL) 溶液に、氷冷下でN-ブromoコハク酸イミド (9.3 g) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下で水を加えて、生じた固体を濾取し、減圧下、50 °Cで3時間乾燥させ、7-ブromo-6-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4,8-トリオール (2.12 g) を固体として得た。

【0333】

製造例239

7-ブromo-6-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4,8-トリオール (2.11 g) 及びN,N-ジエチルアニリン (3.4 mL) の混合物に、室温でオキシ塩化リン (38.2 g) を加えて、アルゴン雰囲気下100 °Cで終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に氷冷下でMeCN (35 mL) 及びDIPEA (6 mL) を加えて1分間攪拌した後、氷冷下で(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.96 g) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、(1S,4S)-5-(7-ブromo-2,8-ジクロロ-6-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.29 g) を固体として得た。

40

【0334】

製造例240

室温で、(1S,4S)-5-(7-ブromo-2,8-ジクロロ-6-シクロプロピルピリド[3,2-d]ピリミジ

50

ン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(2.4 g)、DMF(20 mL)、THF(20 mL)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(2.2 mL)を混合し、氷冷下で炭酸セシウム(7.6 g)及びDABCO(100 mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、50 で終夜撪拌した後、氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。水及び酢酸エチルを加え、有機層と水層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、(1S,4S)-5-{7-ブromo-8-クロロ-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.23 g)を固体として得た。

10

【0335】

製造例243

(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(470 mg)のTHF(10 mL)溶液に、氷冷下で4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物(60 mg)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で終夜撪拌した。氷冷下でTEA(0.4 mL)を加えた後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(291 mg)を固体として得た。

20

【0336】

上記に示した製造例の製造方法と同様にして、後記の表に示す化合物を製造した。また、各製造例化合物の製造法、構造及び物理化学的データを後記の表に示す。

【0337】

実施例5

(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-{{4-(3-{{2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}メチル}-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル}フェニル}メトキシ}-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(98 mg)のCH₂Cl₂(1 mL)溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温で2時間撪拌した。減圧下で濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸MeCN溶液/0.1%ギ酸水溶液)で精製した。目的物を含む分画に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl₃/MeOH(9/1)で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、5-[(8-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル}ベンゾイル}-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(45 mg)を固体として得た。

30

40

【0338】

実施例8

(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-{{4-[(2S)-4-{{1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル}フェニル}メトキシ}-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(300 mg)及びCH₂Cl₂(2 mL

50

の混合物に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (1.2 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣を ODS カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸 MeCN 溶液 / 0.1%ギ酸水溶液) で精製し、目的物を含む分画に、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、CHCl₃ / iPrOH (5 / 1) で 2 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮し、残渣を再度 ODS カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸 MeCN 溶液 / 0.1%ギ酸水溶液) で精製し、目的物を含む分画に、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、CHCl₃ / iPrOH (5 / 1) で 2 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮、乾燥させて、3-(5-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (133 mg) を固体として得た。

【0339】

実施例 10

(1S,4S)-5-[(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-[(2S)-4-[[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル}メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-4-イル]-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (268 mg) に CH₂Cl₂ (6 mL) を加え、氷 / MeOH 浴中で冷却攪拌しながらトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣に氷水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。CHCl₃ / iPrOH (10 / 1) で 2 回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して得られた固体にヘキサン / 酢酸エチル (3 / 1、約 5 mL) を加えて、生じた沈殿物を同溶媒で洗浄しながら濾取、減圧下で乾燥させて、3-(5-[(3S)-4-{4-[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (198 mg) を固体として得た。

【0340】

実施例 12

(3S)-3-[(6-シクロプロピル-8-[(4-[(2S)-4-[[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル}メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キノリン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (74 mg) の CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (400 μL) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣を ODS カラムクロマトグラフィー (0.1%ギ酸 MeCN 溶液 / 0.1%ギ酸水溶液) で精製し、目的物を含む分画に、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、CHCl₃ / iPrOH (5 / 1) で 2 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮し、得られた残渣に iPr₂O を加えた。析出した固体を濾取、iPr₂O で洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-[5-[(3S)-4-[4-[(6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-4-[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ]キノリン-8-イル}オキシ)メチル]ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (18 mg) を固体として得た。

【0341】

実施例 16

10

20

30

40

50

(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-((4-[(2S)-4-[[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサソ-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(164 mg)のCH₂Cl₂(3 mL)溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸(1 mL)を加えて、室温で4時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸MeCN溶液/0.1%ギ酸水溶液)で精製し、目的物を含む分画を集めて、減圧下で濃縮した。得られた残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、氷冷下で塩化水素(4 M 酢酸エチル溶液、300 μL)を加えてしばらく攪拌した。減圧下で濃縮し、1-(6-[[[(3S)-4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル]オキシ]メチル]ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン n 塩酸塩(71 mg)を泡状固体として得た。

【0342】

実施例 29

(1S,4S)-5-((6-シクロプロピル-8-((4-[(2S)-4-[[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロボキシ]キノリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(95 mg)のCH₂Cl₂(1 mL)溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸(510 μL)を加えて、室温で1時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸MeCN溶液/0.1%ギ酸水溶液)で精製し、目的物を含む分画に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、CHCl₃/iPrOH(5/1)で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮、乾燥させて、3-(5-[[[(3S)-4-[[[(6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロボキシ]キノリン-8-イル]オキシ]メチル]ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(57 mg)を固体として得た。

【0343】

実施例 33

アルゴン雰囲気下、(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-((4-[(2S)-4-[[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]メチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル)メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサソ-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(122.5 mg)のCH₂Cl₂(4 mL)溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸MeCN溶液/0.1%ギ酸水溶液)で精製した。目的物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl₃/iPrOH(4/1)で4回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮した。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄し、3-(5-[[[(3S)-4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル]オキシ]メチル]ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(68 mg)を固体として得た。

【0344】

実施例 34

(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-((4-[(2S)-4-[[3-(2,4-ジオキソ-1,3-ジアジナ

10

20

30

40

50

ン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]フェニル]メトキシ)-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサソ-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(84.9 mg)のCH₂Cl₂(4 mL)溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸(2 mL)を加えて、室温で5時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.1%ギ酸MeCN溶液/0.1%ギ酸水溶液)で精製し、目的物を含む分画に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、CHCl₃/iPrOH(4/1)で2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、1-(7-[[[(3S)-4-{4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-1,3-ジアジナン-2,4-ジオン(27 mg)を固体として得た。

【0345】

実施例49

85%リン酸(0.27 mL)と水(1.23 mL)の混合物に、氷冷下で3-(5-[[[(3S)-4-{4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(500 mg)を加えて、氷冷下で10分間、室温で30分間攪拌して完全に溶解させた。得られた水溶液を、攪拌中の氷冷下のEtOH(15 mL)に滴下して、室温で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、EtOHで洗浄し、減圧下で乾燥させてリン酸塩(649 mg)を固体として得た。得られた固体に水(1.5 mL)を加えて、室温で15分間攪拌して完全に溶解させた。得られた水溶液を、攪拌中の氷冷下のEtOH(15 mL)に滴下して、室温で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、EtOHで洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-(5-[[[(3S)-4-{4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩(n = 約3、493 mg)を固体として得た。

【0346】

実施例50

85%リン酸(0.28 mL)と水(1.22 mL)の混合物に、氷冷下で3-(5-[[[(3S)-4-{4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(500 mg)を加えて、氷冷下で10分間、室温で30分間攪拌して完全に溶解させた。得られた水溶液を、攪拌中の氷冷下のEtOH(15 mL)に滴下して、室温で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、EtOHで洗浄し、減圧下で乾燥させてリン酸塩(543 mg)を固体として得た。得られた固体に水(1.5 mL)を加えて、室温で15分間攪拌して完全に溶解させた。得られた水溶液を、攪拌中の氷冷下のEtOH(15 mL)に滴下して、室温で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、EtOHで洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-(5-[[[(3S)-4-{4-[[[(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ]メチル]ベンゾイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン nリン酸塩(n = 約3、382 mg)を固体として得た。

【0347】

10

20

30

40

50

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

【 0 3 4 8 】

また、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx：製造例番号、Ex：実施例番号、PSyn：同様の方法で製造した製造例番号、Syn：同様の方法で製造した実施例番号（例えば、Syn:9は実施例9と同様の方法で製造したことを示す。）、Str：化学構造式（化学構造式中に「*」が付された化合物は、その化合物の軸不斉または中心不斉が単一であることを示す。また、化学構造式中に「**」が付された化合物は、二重結合の幾何異性体混合物であることを示す。）。n HCl：n 塩酸塩（実施例番号、製造例番号が付された化合物は一塩酸塩から四塩酸塩であることを示す。）
n TfOH：n トリフルオロメタンスルホン酸塩（実施例番号、製造例番号が付された化合物は一トリフルオロメタンスルホン酸塩から三トリフルオロメタンスルホン酸塩であることを示す。）、n H₃PO₄：n リン酸塩（実施例番号、製造例番号が付された化合物は二リン酸塩から四リン酸塩であることを示す。）、DAT：物理化学的データ、ESI+：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]⁺）、ESI-：質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M-H]⁻）、NMR：DMSO-d₆中27 の¹H-NMR（500 MHz）におけるピークの値(ppm)、NMR（400 MHz）：DMSO-d₆中27 の¹H-NMR（400 MHz）におけるピークの値(ppm)、NMR(90)：DMSO-d₆中90 の¹H-NMR（500 MHz）におけるピークの値(ppm)、s：一重線(スペクトル)、d：二重線(スペクトル)、dd：二重の二重線（スペクトル）、t：三重線(スペクトル)、tt：三重の三重線(スペクトル)、dq：二重の四重線（スペクトル）、q：四重線(スペクトル)、m：多重線（スペクトル）、br：幅広線（スペクトル）（例：br s）。

【 0 3 4 9 】

10

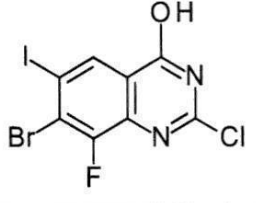
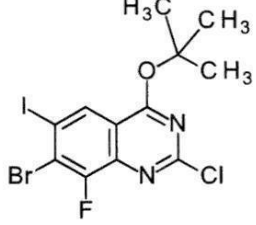
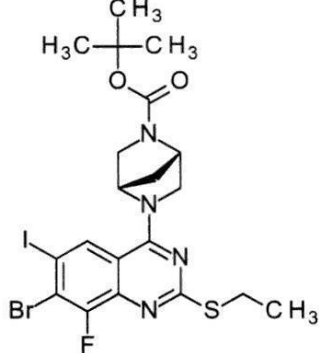
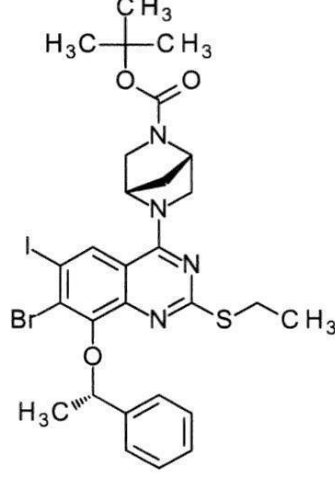
20

30

40

50

【表 5 - 1】

PEx	Str
1	 <chem>Oc1nc(Cl)c2c(c1)c(Br)c(F)c(I)c2</chem>
2	 <chem>CC(C)(C)Oc1nc(Cl)c2c(c1)c(Br)c(F)c(I)c2</chem>
3	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C2=NC(SCC)N=C2C=C1c3c(Br)c(F)c(I)c3</chem>
4	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C2=NC(SCC)N=C2C=C1c3c(Br)c(F)c(I)c3OC[C@H](C)c4ccccc4</chem>

10

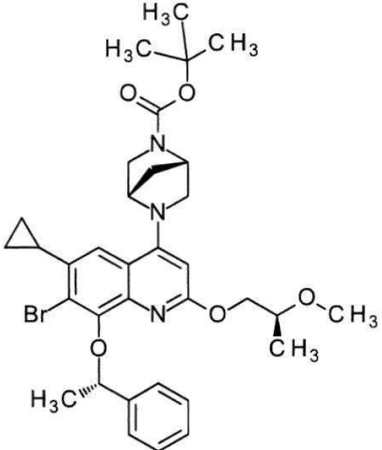
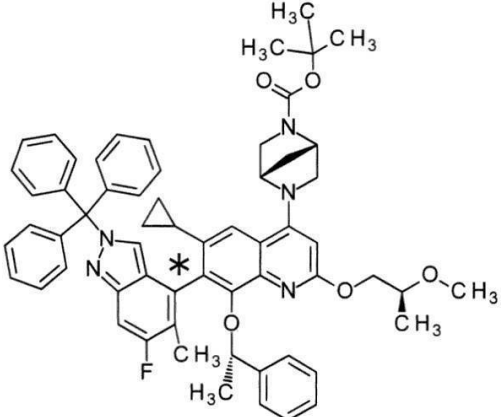
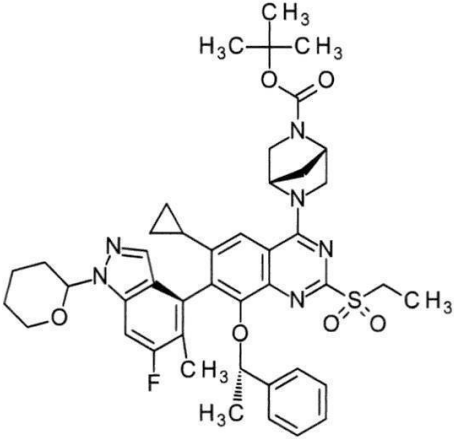
20

30

40

50

【表 5 - 2】

PEx	Str
5	
6	
7	

10

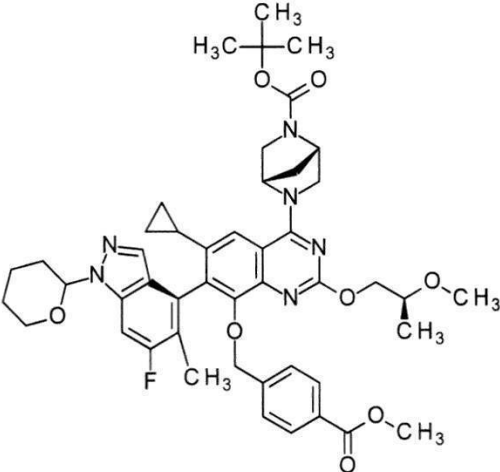
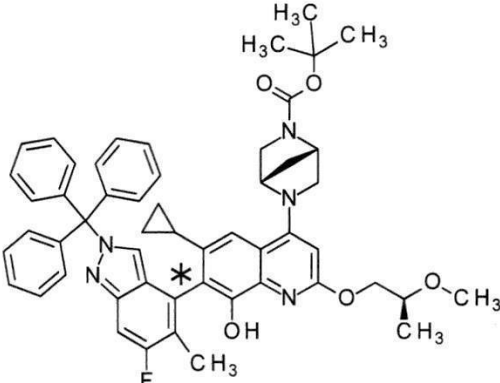
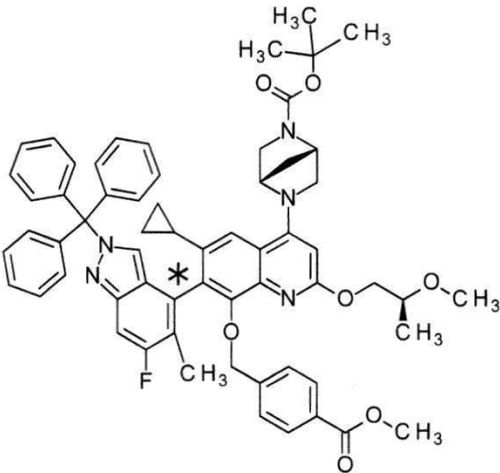
20

30

40

50

【表 5 - 3】

PEx	Str
8	
9	
10	

10

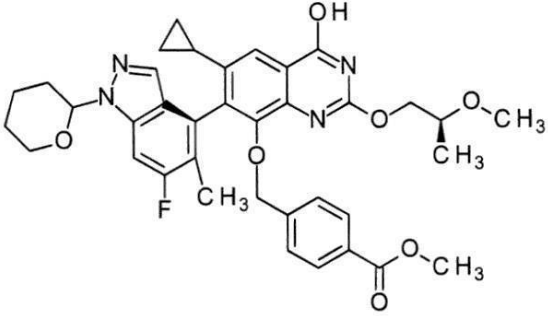
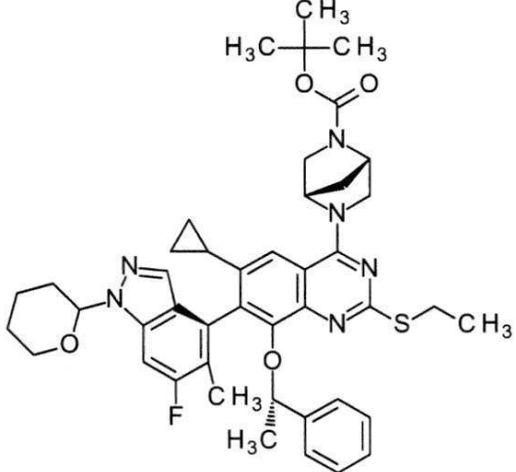
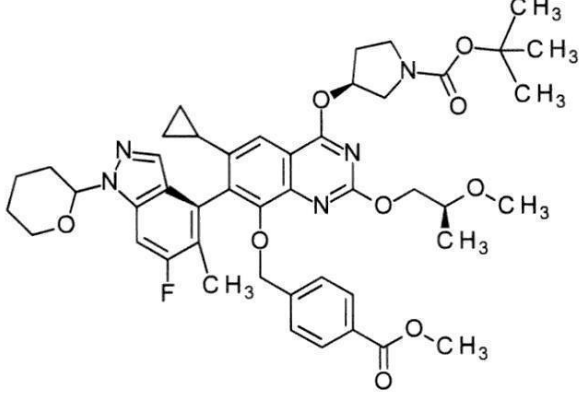
20

30

40

50

【表 5 - 4】

PEx	Str
11	
12	
13	

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

PEx	Str
14	
15	
16	

10

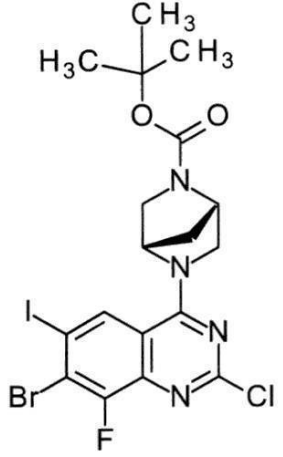
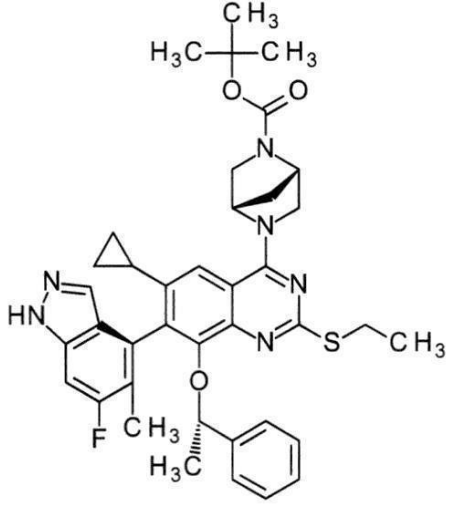
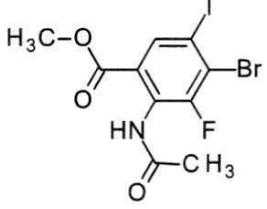
20

30

40

50

【表 5 - 6】

PEx	Str
17	
18	
19	

10


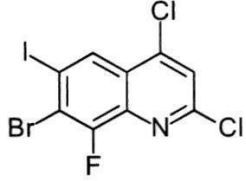
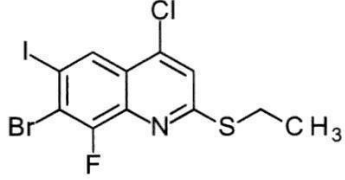
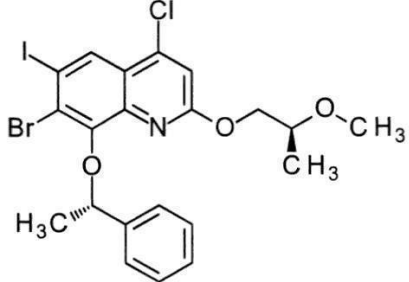
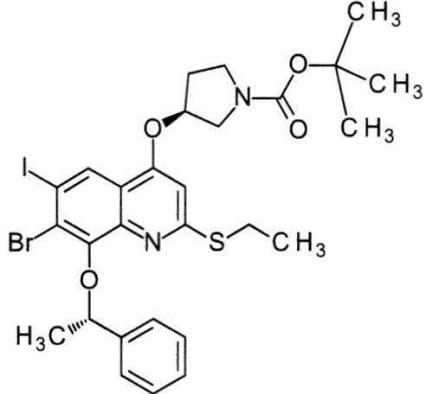
20

30

40

50

【表 5 - 7】

PEx	Str
20	
21	
22	
23	
24	

10

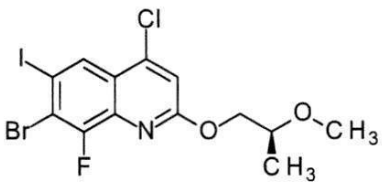
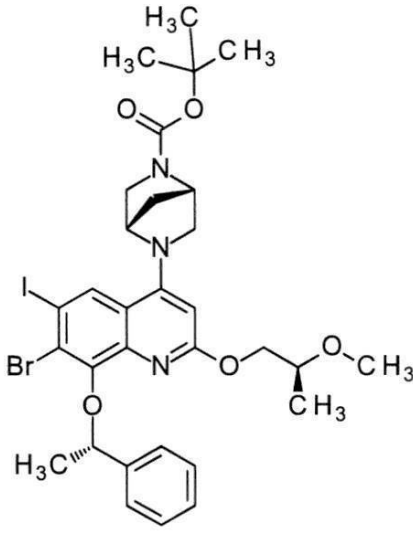
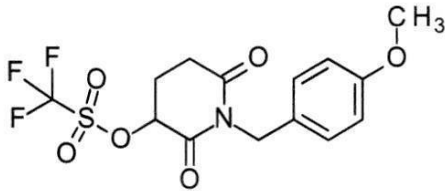
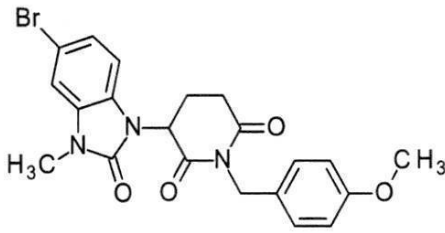
20

30

40

50

【表 5 - 8】

PEx	Str
25	
26	
27	
28	

10

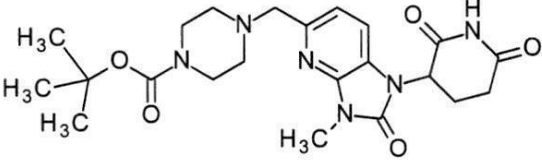
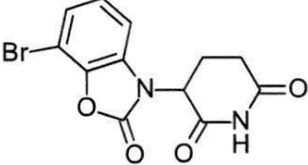
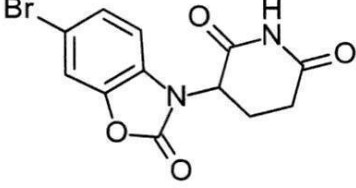
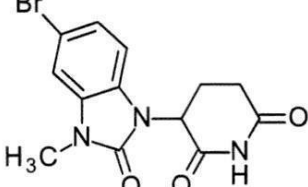
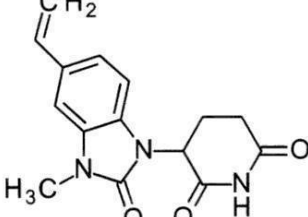
20

30

40

50

【表 5 - 9】

PEx	Str
29	
30	
31	
32	
33	

10

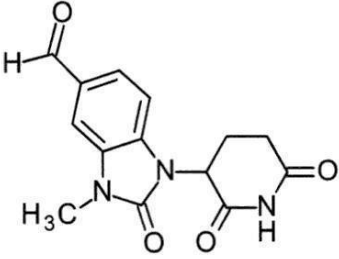
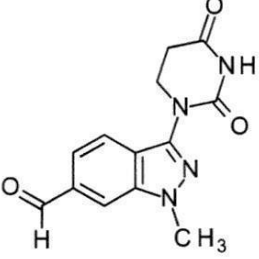
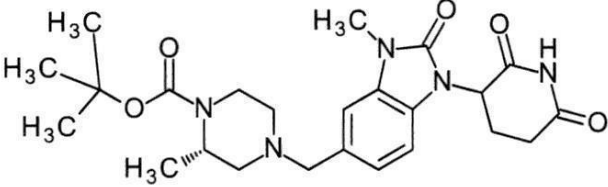
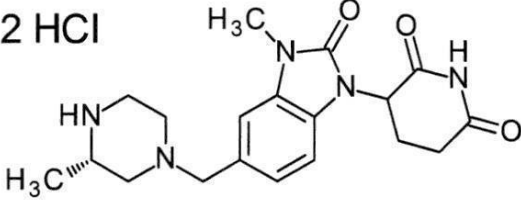
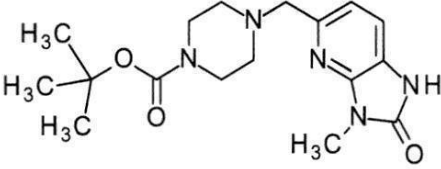
20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

PEx	Str
34	
35	
36	
37	<p data-bbox="395 1198 494 1243">2 HCl</p> 
38	

10

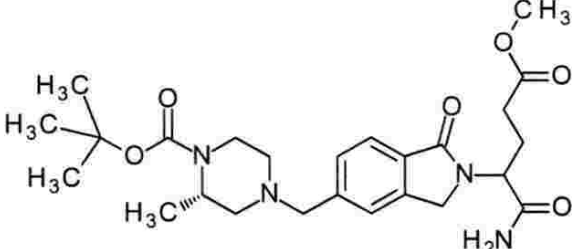
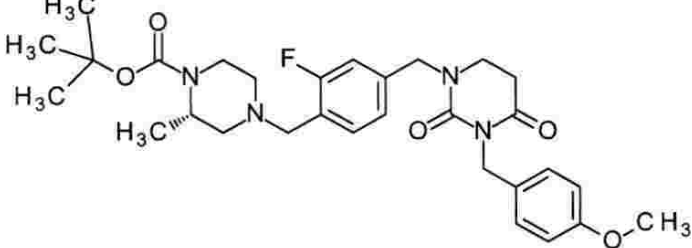
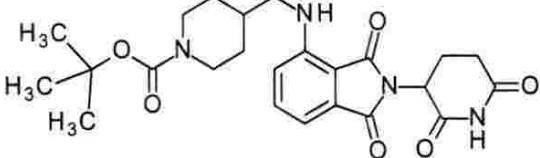
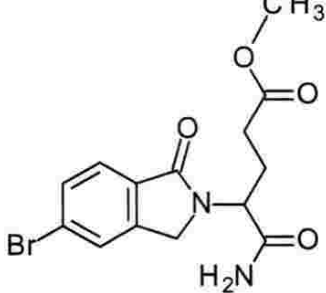
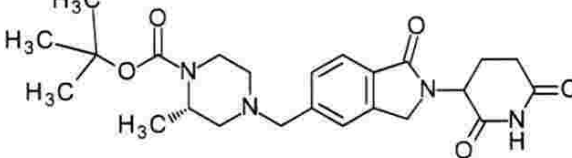
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

PEx	Str
39	
40	
41	
42	
43	

10

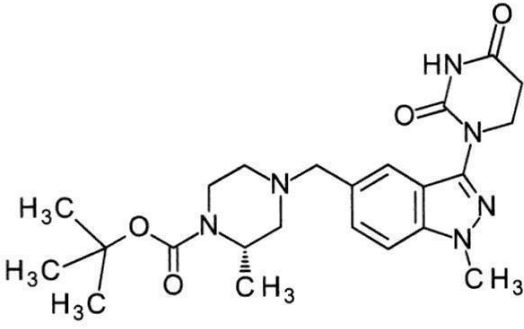
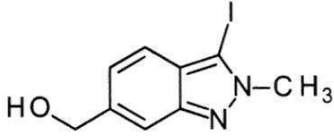
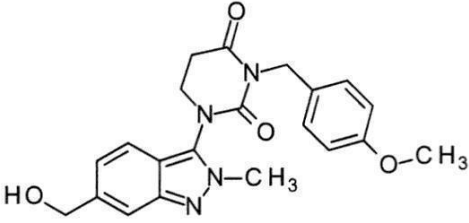
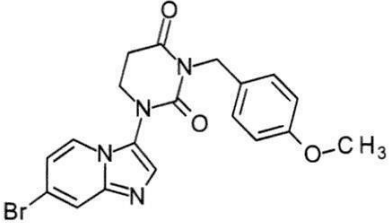
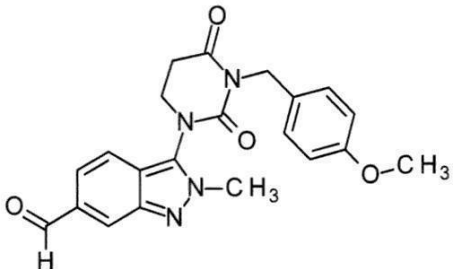
20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

PEx	Str
44	 <chem>CC1(C)C(C)OC(=O)N2CCN(C)CC2Cc3ccc4c(c3)n(C)c5c4NC(=O)N5</chem>
45	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C=C2)C1I</chem>
46	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C=C2)C1C(=O)N3CCN(C(=O)N3)Cc4ccc(OC)cc4</chem>
47	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C=C2)C1C(=O)N3CCN(C(=O)N3)Cc4ccc(OC)cc4</chem>
48	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C=C2)C1C(=O)N3CCN(C(=O)N3)Cc4ccc(OC)cc4</chem>

10

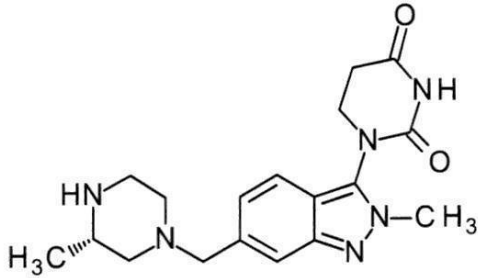
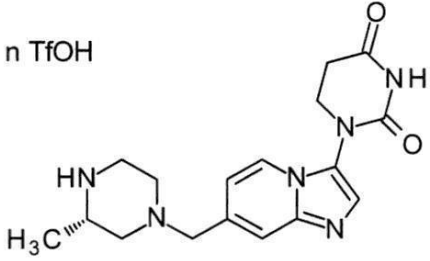
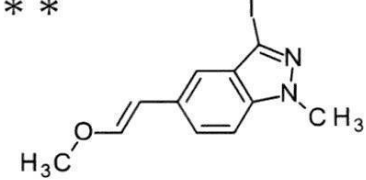
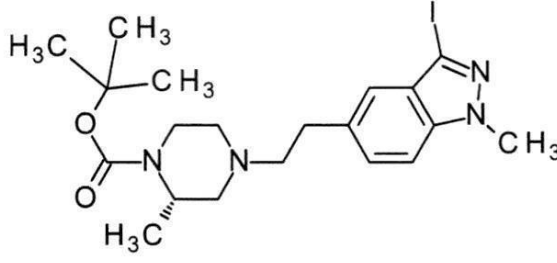
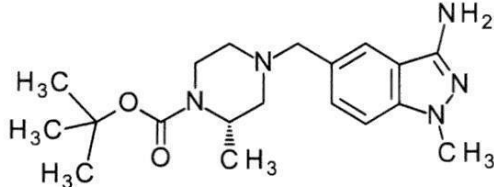
20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

PEx	Str
49	
50	<p>n TfOH</p> 
51	<p>* *</p> 
52	
53	

10

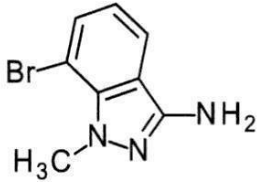
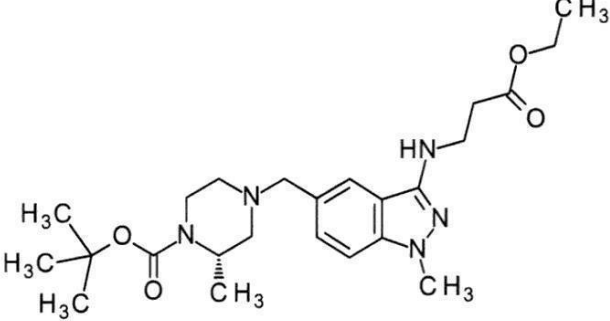
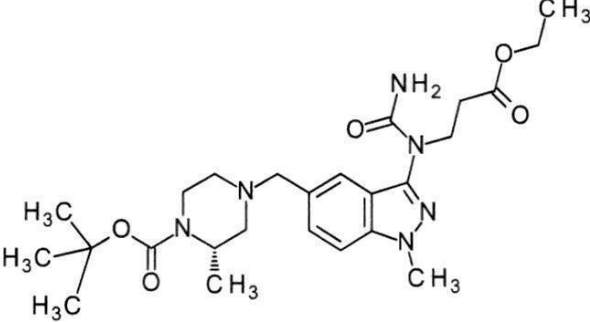
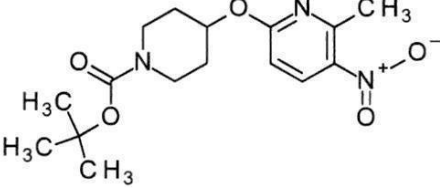
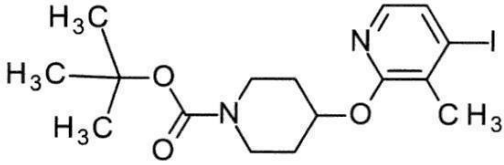
20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

PEx	Str
54	
55	
56	
57	
58	

10

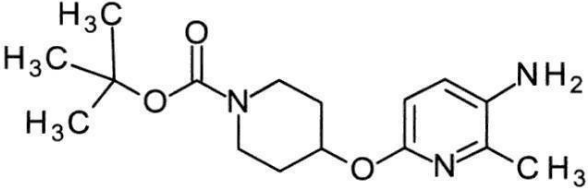
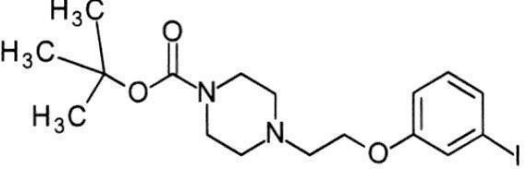
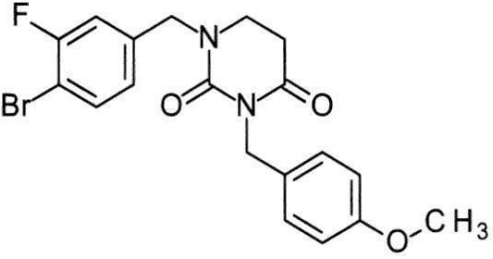
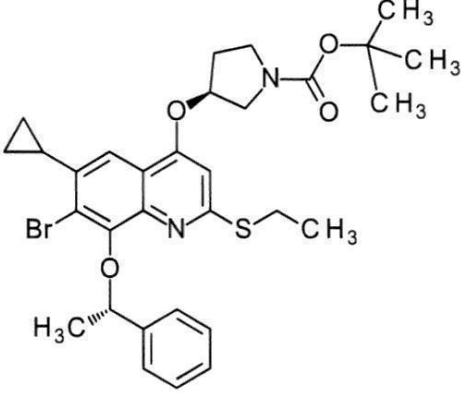
20

30

40

50

【表 5 - 1 5】

PEx	Str
59	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)Oc2cc(N)c(C)n2</chem>
60	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1)CCOc2ccc(I)cc2</chem>
61	 <chem>COc1ccc(cc1)CN2C(=O)N(CCN2Cc3cc(F)c(Br)cc3)C(=O)N2</chem>
62	 <chem>CCSC1=NC=C(C2C3=CC=CC=C3OC2C)N=C1C4C5=CC=CC=C5OC4(C)C</chem>

10

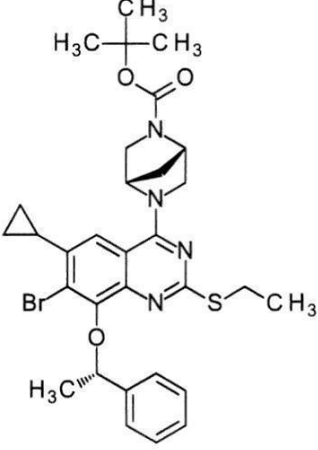
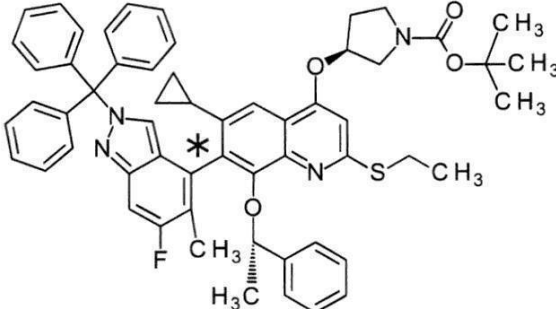
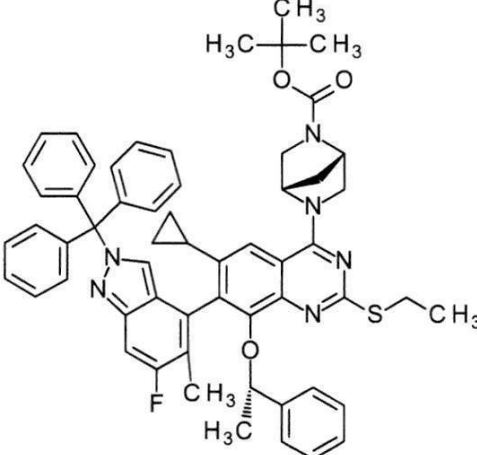
20

30

40

50

【表 5 - 1 6】

PEx	Str
63	 <p>Chemical structure 63: A pyrimidopyrimidinone core substituted with a bromine atom, a cyclopropyl group, a tert-butyl ester, a piperidine ring, an ethylsulfanyl group, and a (S)-1-phenylethoxy group.</p>
64	 <p>Chemical structure 64: A complex polycyclic system with a pyrimidopyrimidinone core, a fluorenyl group, a cyclopropyl group, a tert-butyl ester, a piperidine ring, an ethylsulfanyl group, a fluorine atom, and two methyl groups. An asterisk (*) is present on the pyrimidopyrimidinone ring.</p>
65	 <p>Chemical structure 65: A complex polycyclic system with a pyrimidopyrimidinone core, a fluorenyl group, a cyclopropyl group, a tert-butyl ester, a piperidine ring, an ethylsulfanyl group, a fluorine atom, and two methyl groups.</p>

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 7】

PEx	Str
66	
67	
68	

10

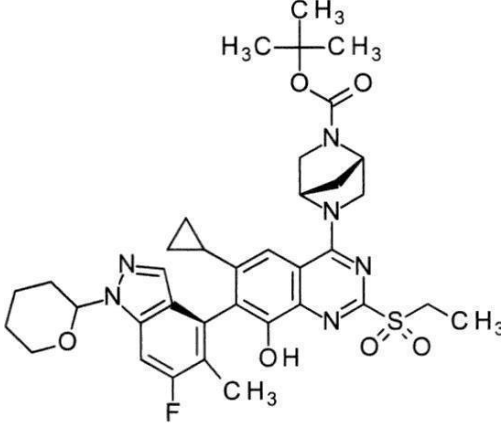
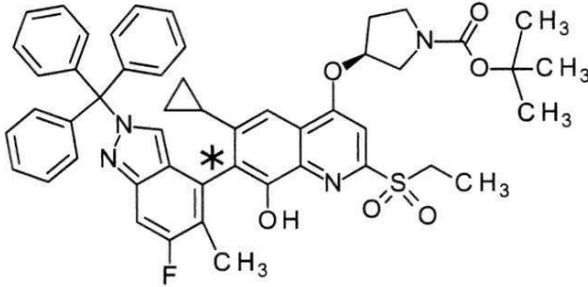
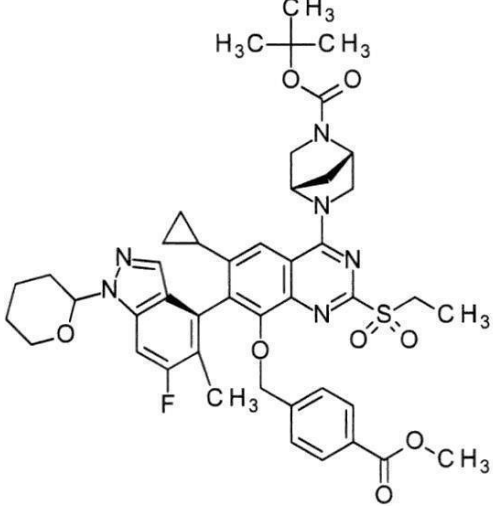
20

30

40

50

【表 5 - 1 8】

PEx	Str
69	
70	
71	

10

20

30

40

50

【表 5 - 19】

PEx	Str
72	
73	
74	

10

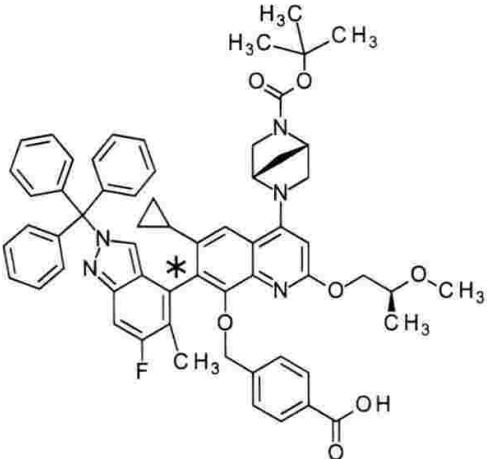
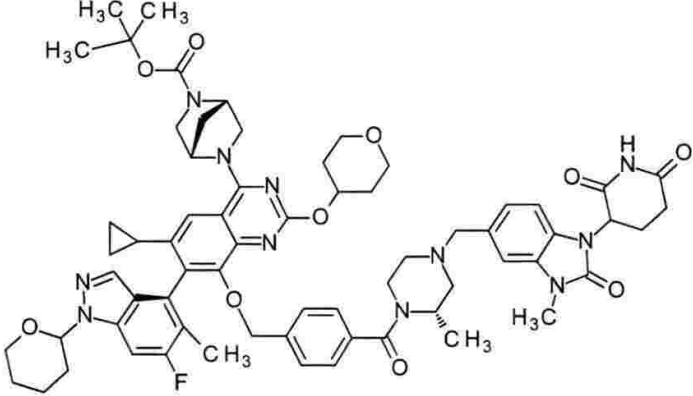
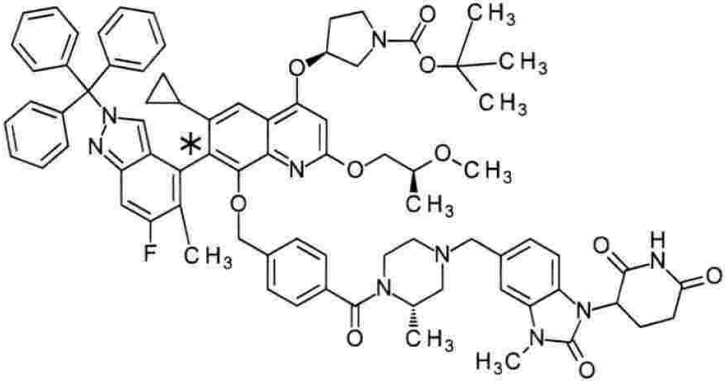
20

30

40

50

【表 5 - 20】

PEx	Str
75	
76	
77	

10

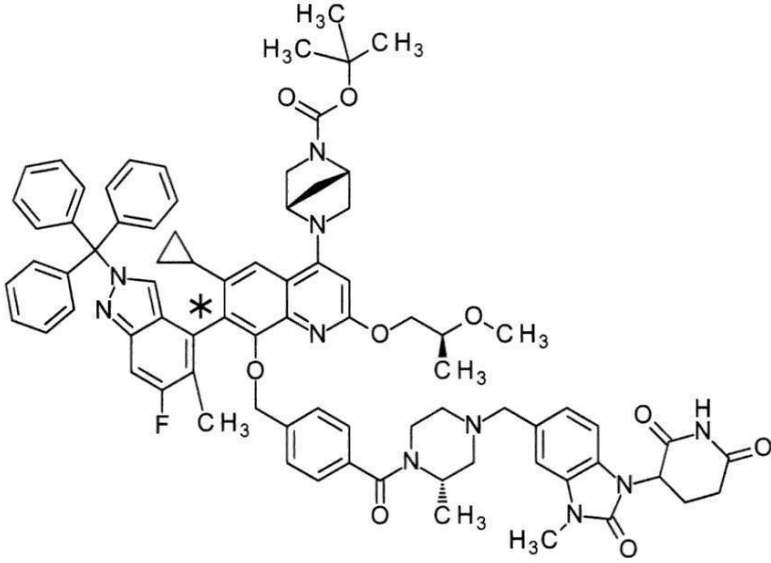
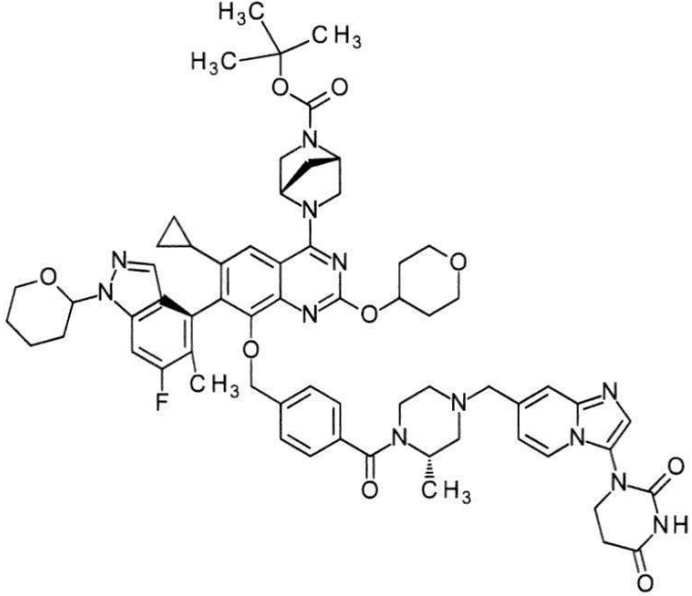
20

30

40

50

【表 5 - 2 1】

PEx	Str
78	
79	

10

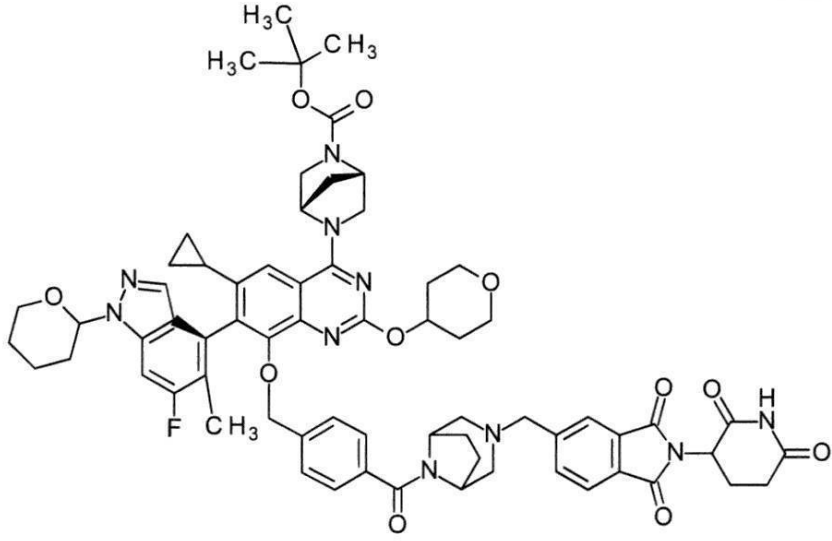
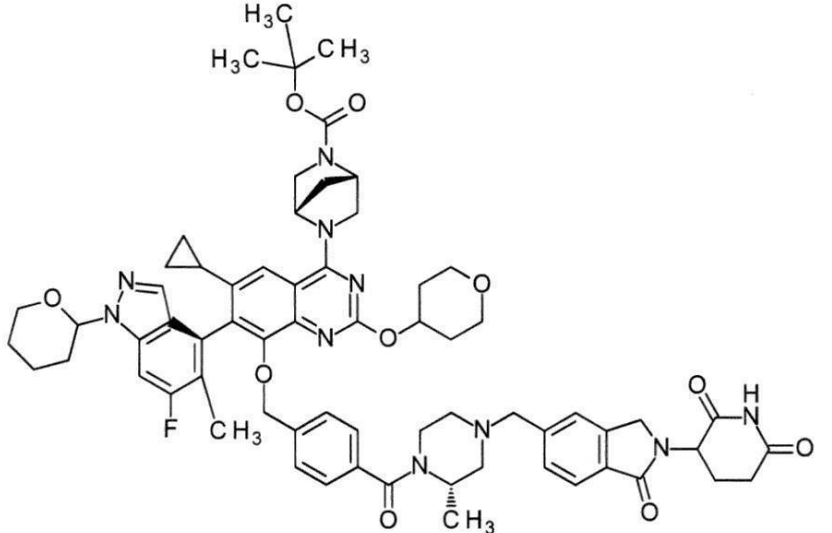
20

30

40

50

【表 5 - 2 2】

PEx	Str
80	
81	

10

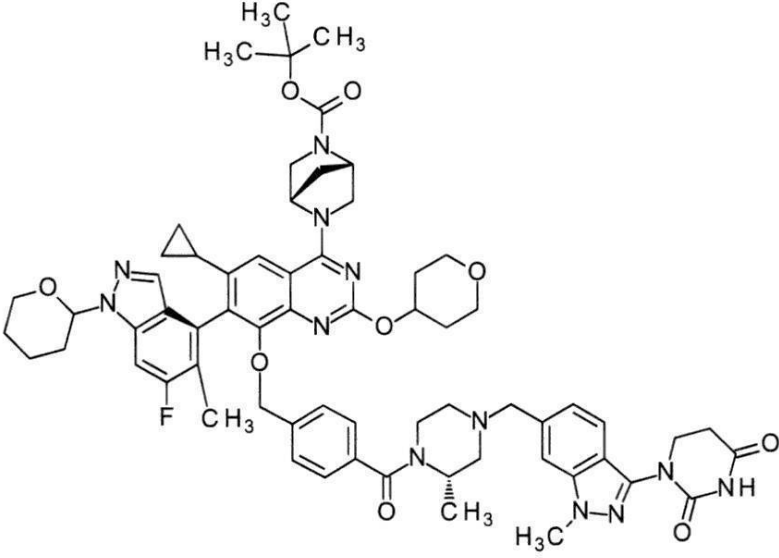
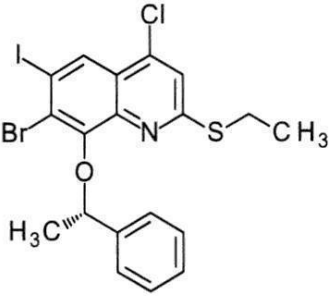
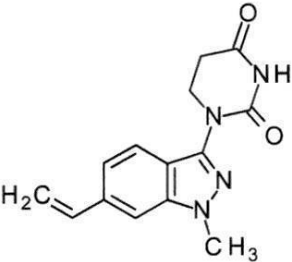
20

30

40

50

【表 5 - 2 3】

PEx	Str
82	
83	
84	

10

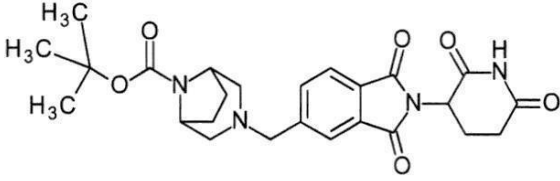
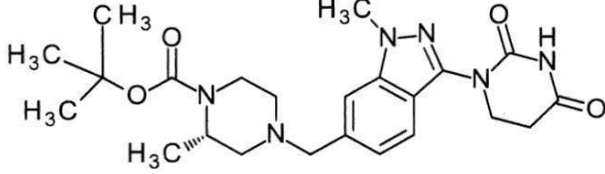
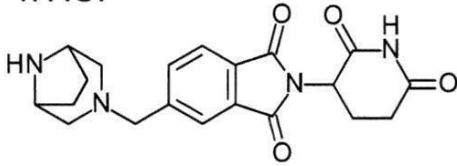
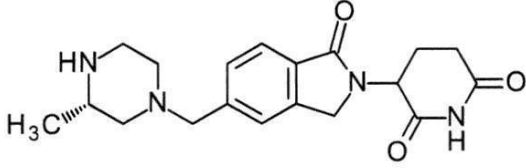
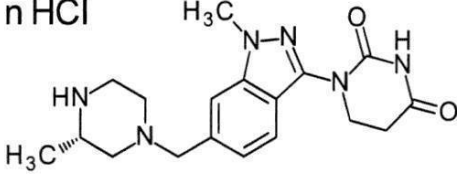
20

30

40

50

【表 5 - 2 4】

PEx	Str
85	
86	
87	<p>n HCl</p> 
88	<p>n HCl</p> 
89	<p>n HCl</p> 

10

20

30

40

50

【表 5 - 2 5】

PEx	Str
90	
91	
92	
93	

10

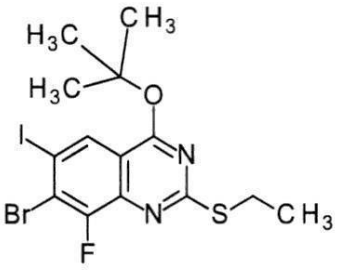
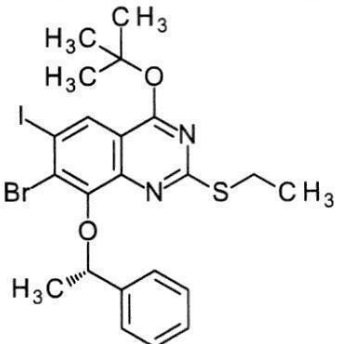
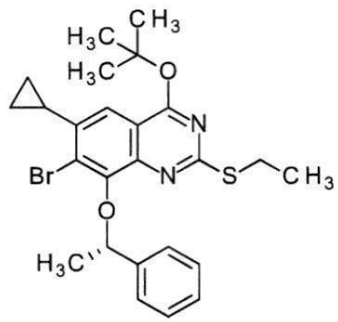
20

30

40

50

【表 5 - 2 6】

PEx	Str
94	 <chem>CCSC1=NC2=C(N1)C(=C(C2)C(C)(C)C)C(F)=C(Br)C(I)C3=CC=CC=C3</chem>
95	 <chem>CCSC1=NC2=C(N1)C(=C(C2)C(C)(C)C)C(O[C@@H](C)C3=CC=CC=C3)=C(I)C(Br)C4=CC=CC=C4</chem>
96	 <chem>CCSC1=NC2=C(N1)C(=C(C2)C(C)(C)C)C(O[C@@H](C)C3=CC=CC=C3)=C(C4CC4)C(Br)C5=CC=CC=C5</chem>

10

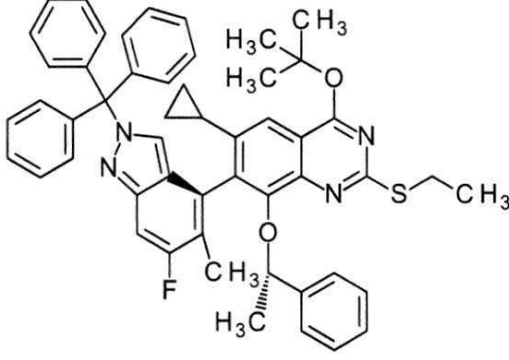
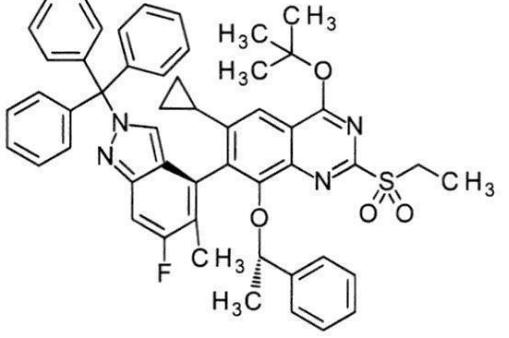
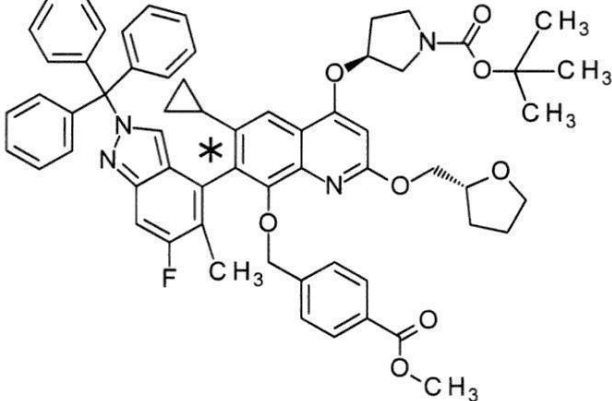
20

30

40

50

【表 5 - 2 7】

PEx	Str
97	
98	
99	

10

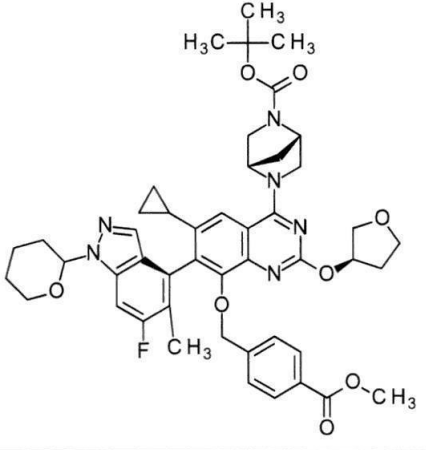
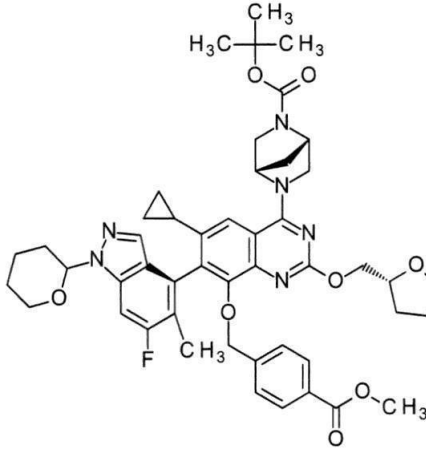
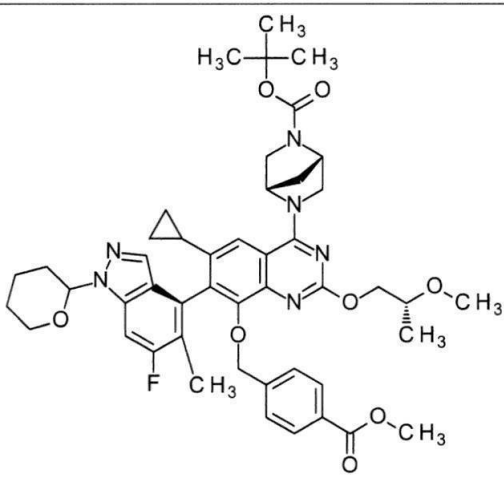
20

30

40

50

【表 5 - 2 8】

PEx	Str
100	
101	
102	

10

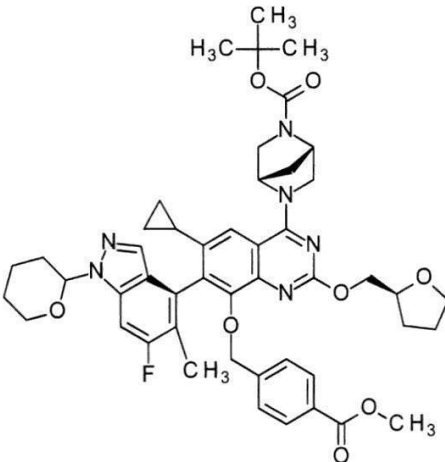
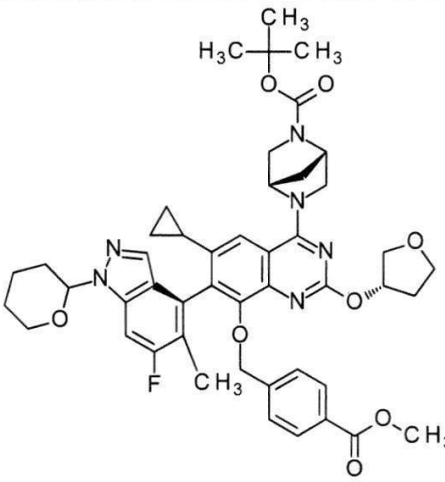
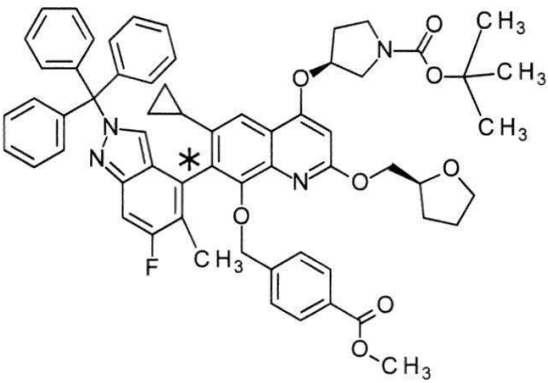
20

30

40

50

【表 5 - 2 9】

PEx	Str
103	
104	
105	

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 0】

PEx	Str
106	
107	
108	

10

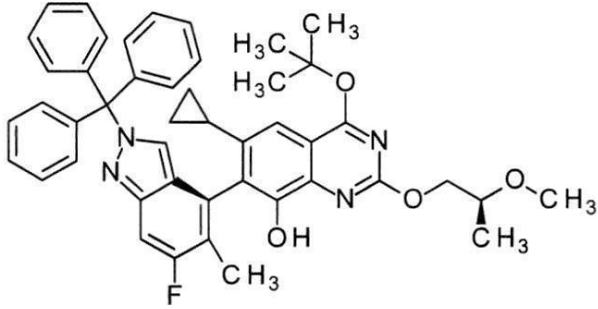
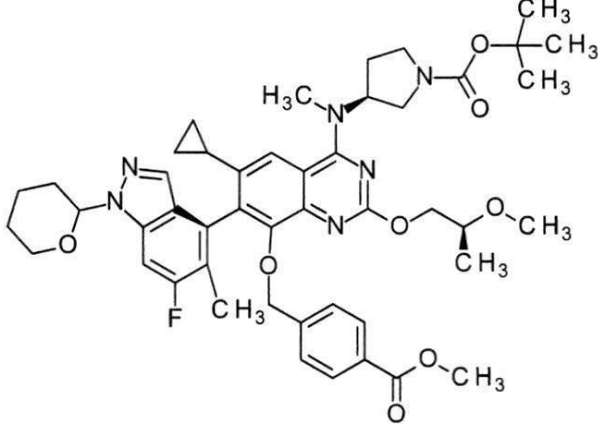
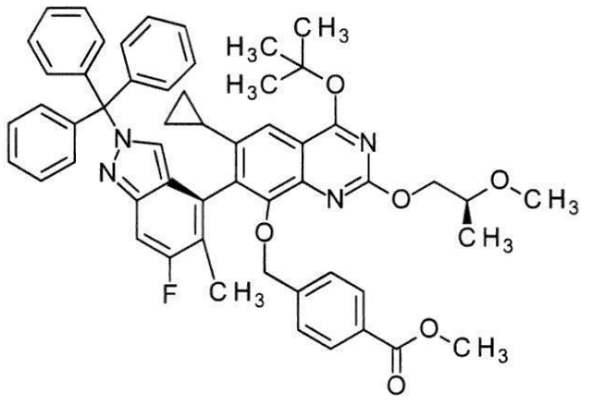
20

30

40

50

【表 5 - 3 1】

PEx	Str
109	
110	
111	

10

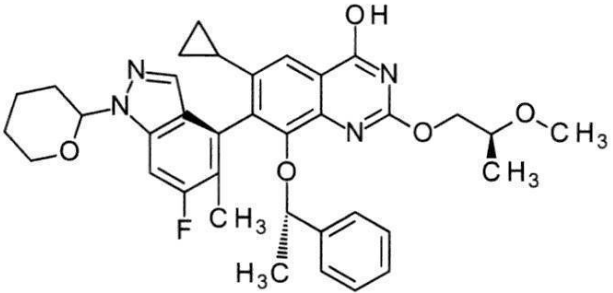
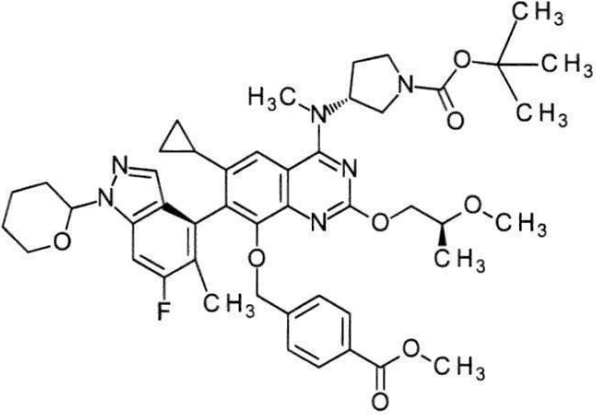
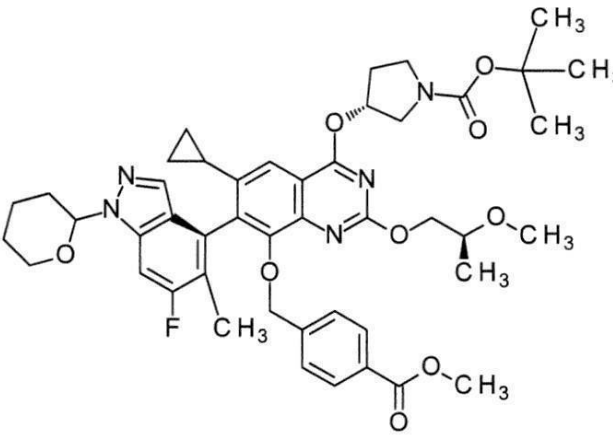
20

30

40

50

【表 5 - 3 2】

PEx	Str
112	
113	
114	

10

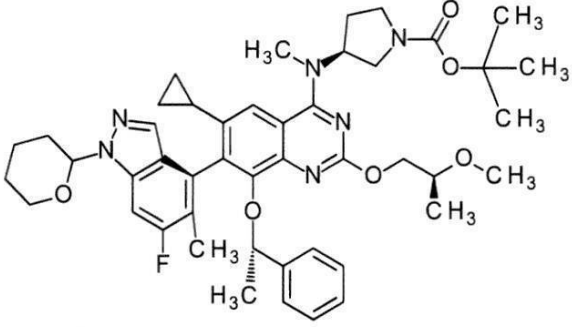
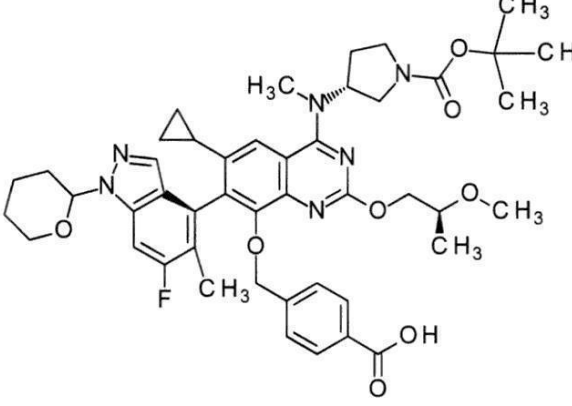
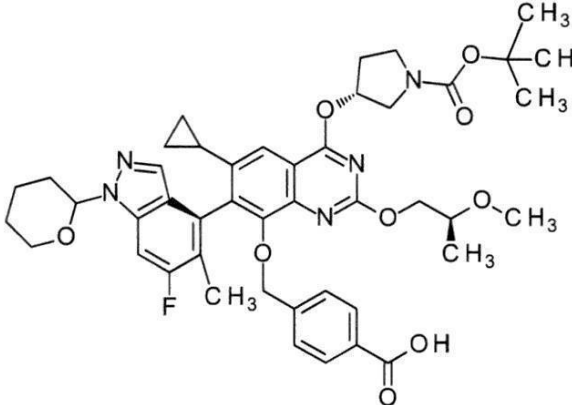
20

30

40

50

【表 5 - 3 3】

PEx	Str
115	 <p>Chemical structure 115: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a cyclopropyl group, a piperidine ring, a fluorine atom, a methyl group, and a phenyl ring. It also has a methoxy group and a methyl group on a side chain, and a tert-butyl ester group.</p>
116	 <p>Chemical structure 116: Similar to structure 115, but with a para-carboxybenzyl group instead of a phenyl ring.</p>
117	 <p>Chemical structure 117: Similar to structure 116, but with a different stereochemistry at the methyl group on the side chain.</p>

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 4】

PEx	Str
118	
119	
120	

10

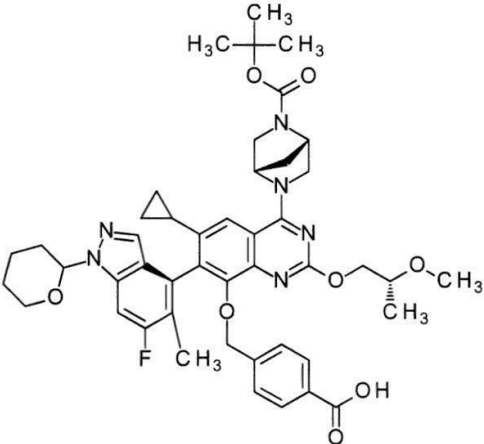
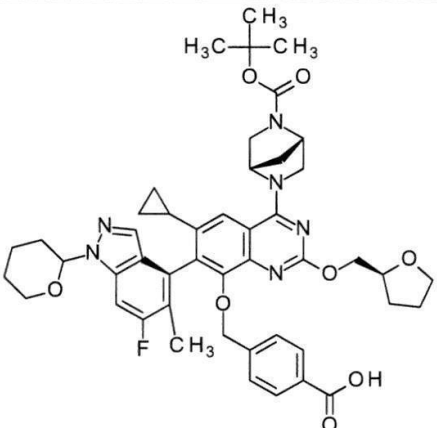
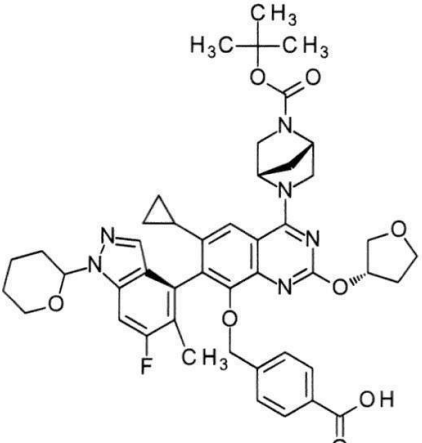
20

30

40

50

【表 5 - 3 5】

PEx	Str
121	
122	
123	

10

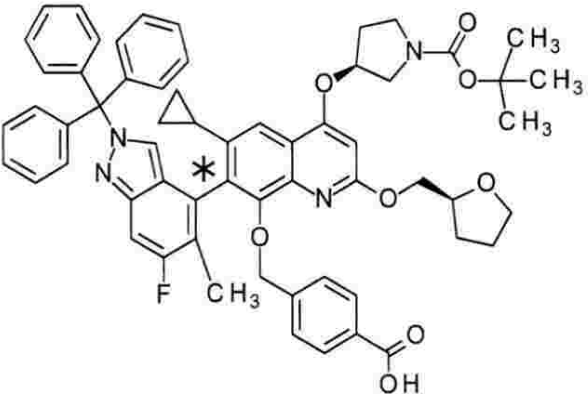
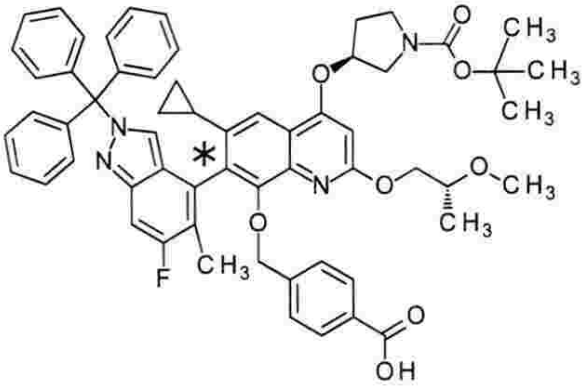
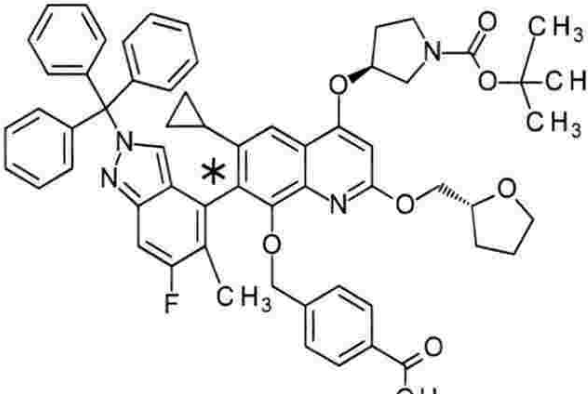
20

30

40

50

【表 5 - 3 6】

PEx	Str
124	
125	
126	

10

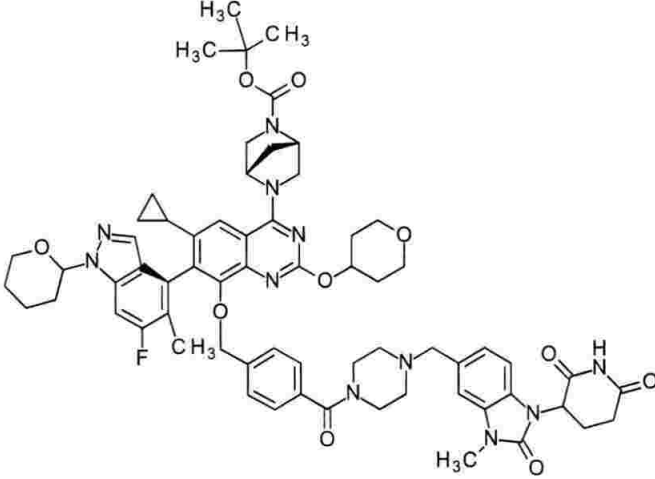
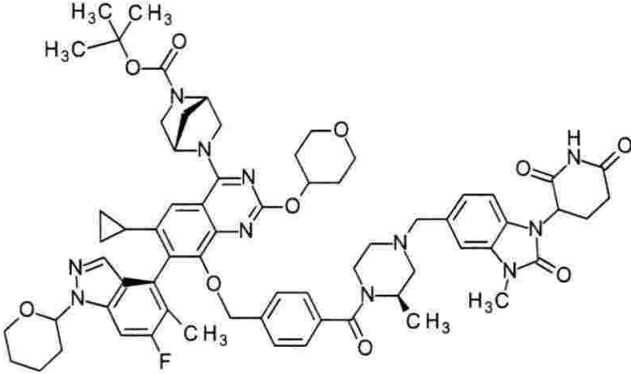
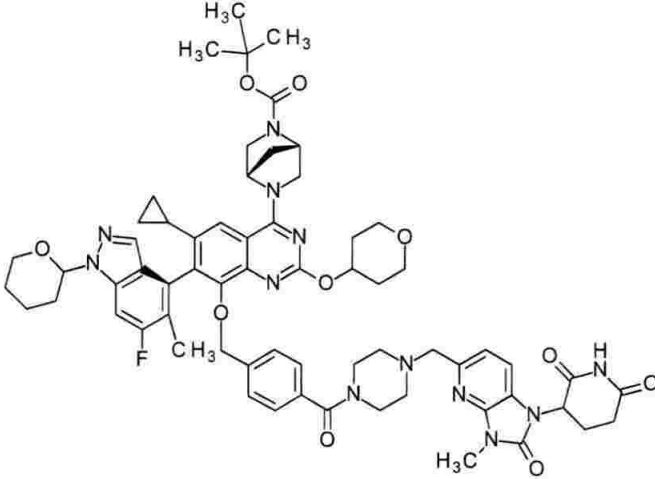
20

30

40

50

【表 5 - 3 7】

PEx	Str
127	
128	
129	

10

20

30

40

50

【表 5 - 3 8】

PEx	Str
130	
131	
132	

10

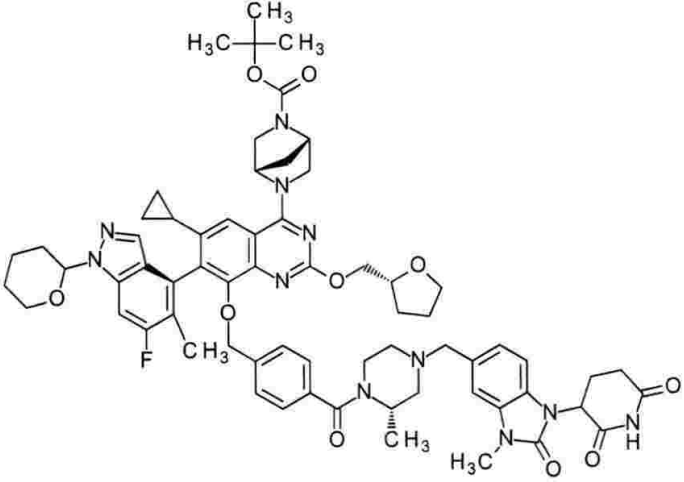
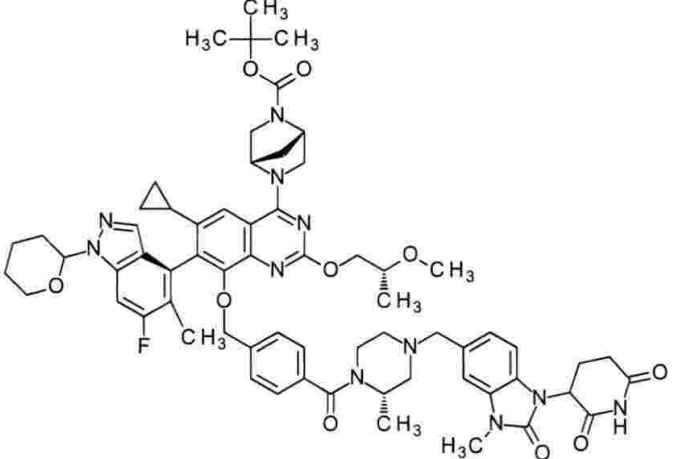
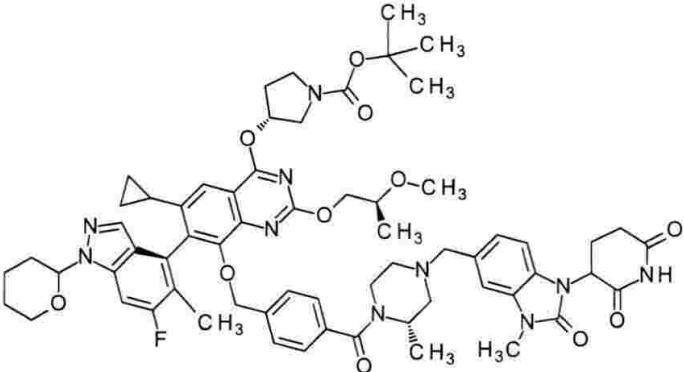
20

30

40

50

【表 5 - 3 9】

PEx	Str
133	
134	
135	

10

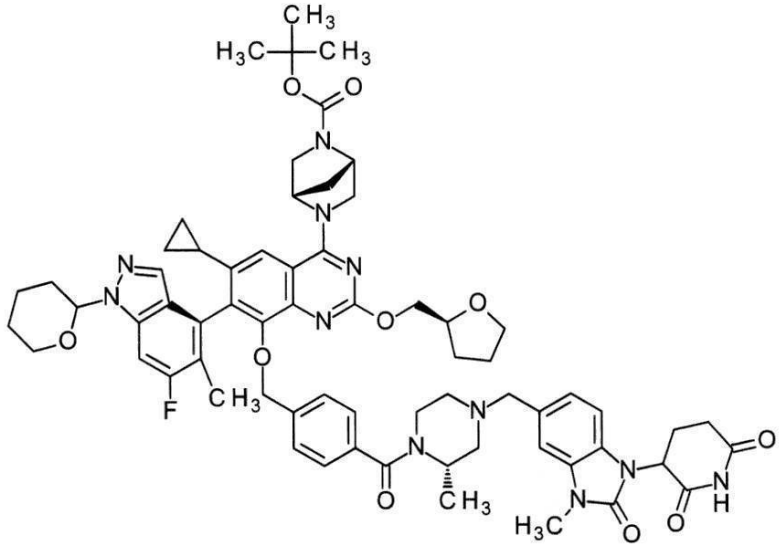
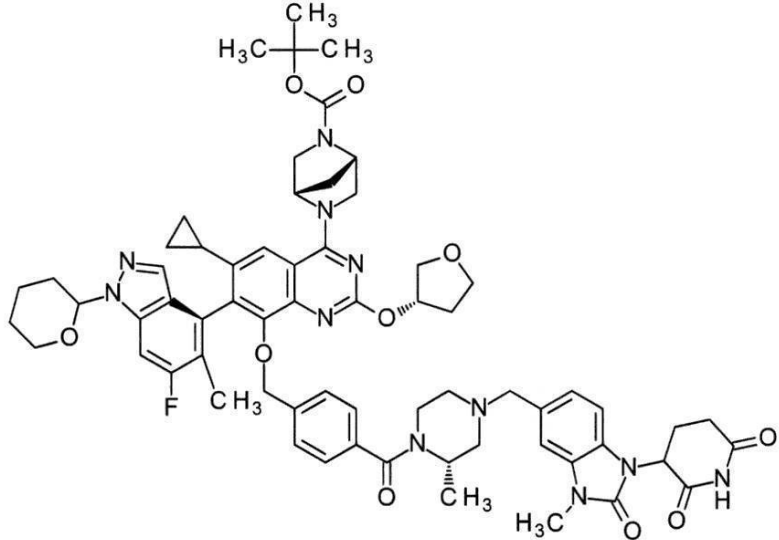
20

30

40

50

【表 5 - 4 0】

PEx	Str
136	 <p>Chemical structure 136: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a tert-butyl ester group, a cyclopropyl ring, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is further linked to a piperazine ring, which is connected to a benzimidazole ring, which is in turn linked to a piperidine ring and a lactam ring.</p>
137	 <p>Chemical structure 137: A complex molecule similar to 136, but with a different stereochemistry at the piperazine ring. The tert-butyl ester group, cyclopropyl ring, morpholine ring, fluorine atom, and methyl group are present. The piperazine ring is connected to a benzimidazole ring, which is in turn linked to a piperidine ring and a lactam ring.</p>

10

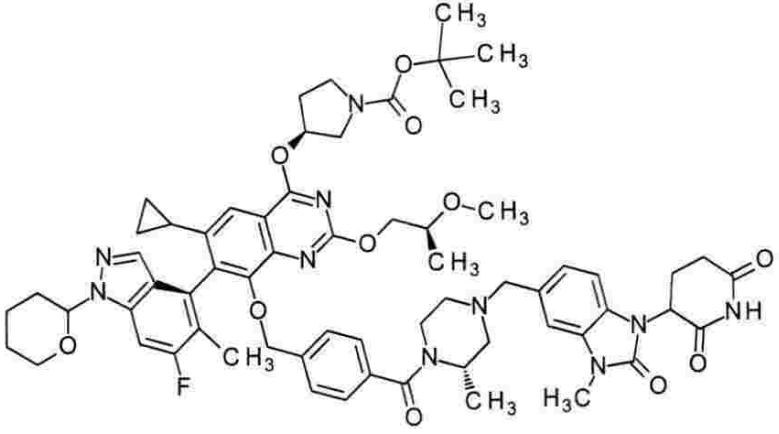
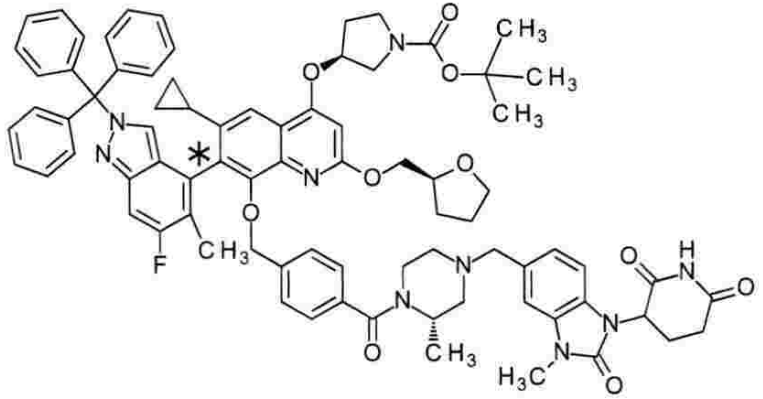
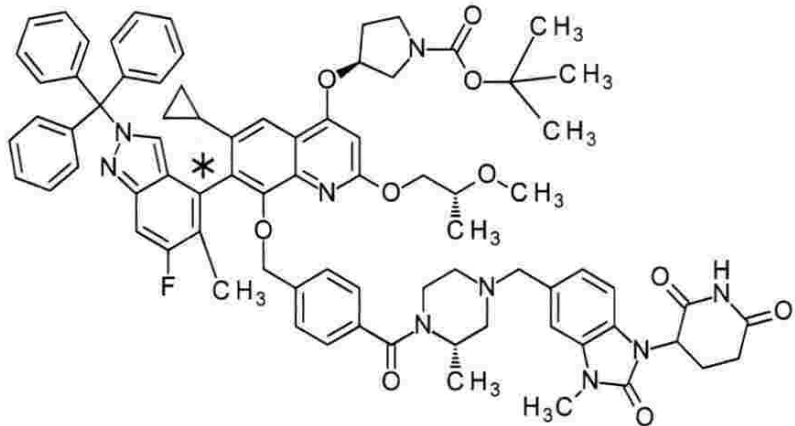
20

30

40

50

【表 5 - 4 1】

PEx	Str
138	
139	
140	

10

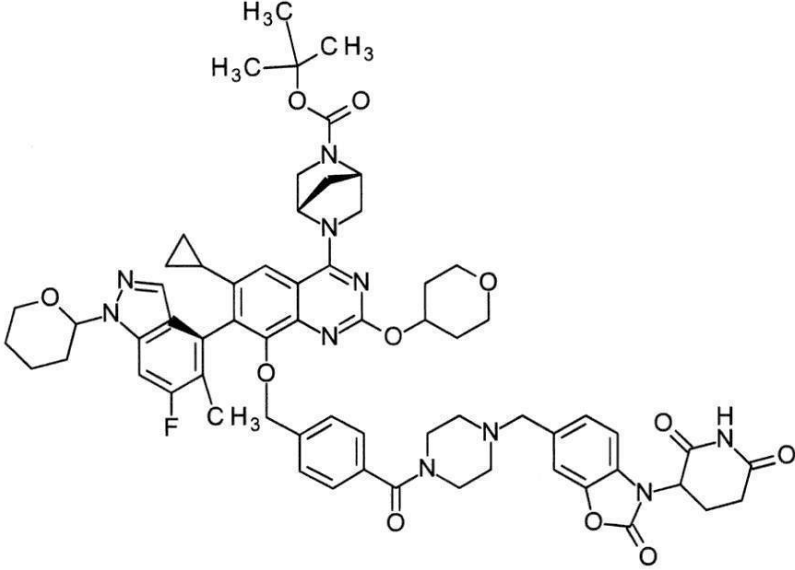
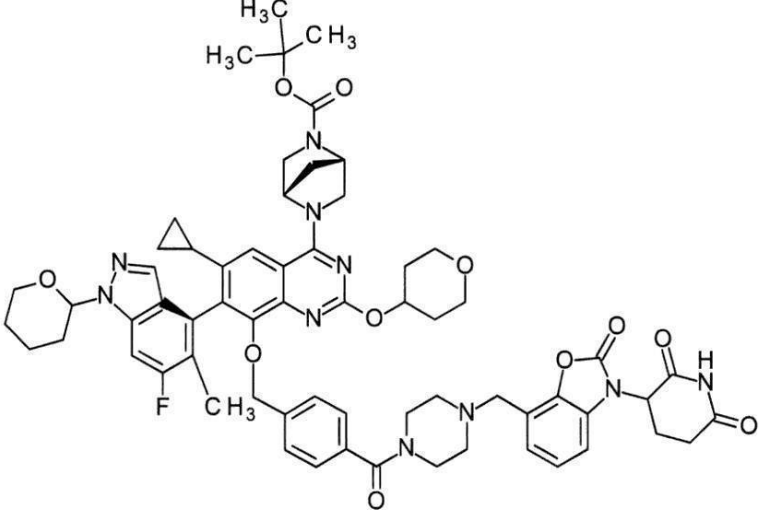
20

30

40

50

【表 5 - 4 2】

PEx	Str
141	
142	

10

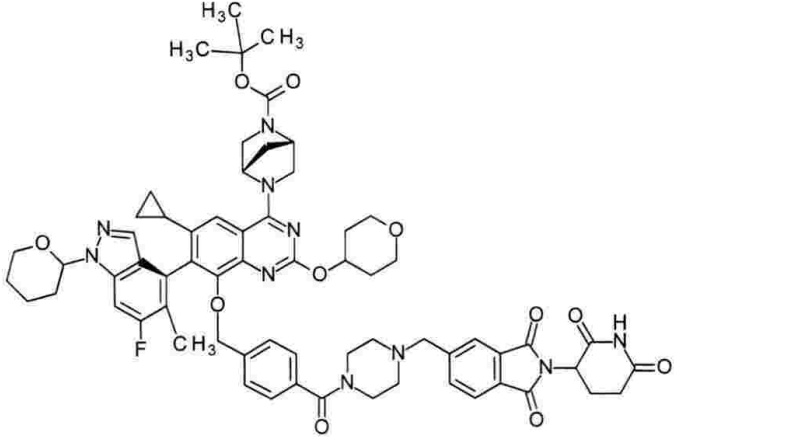
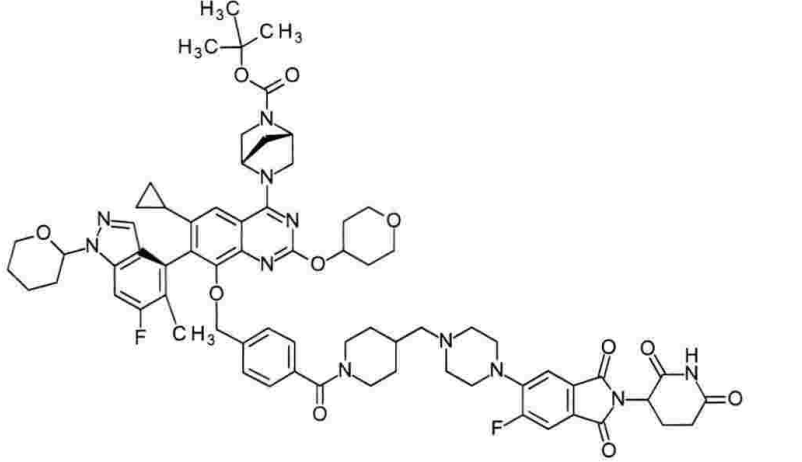
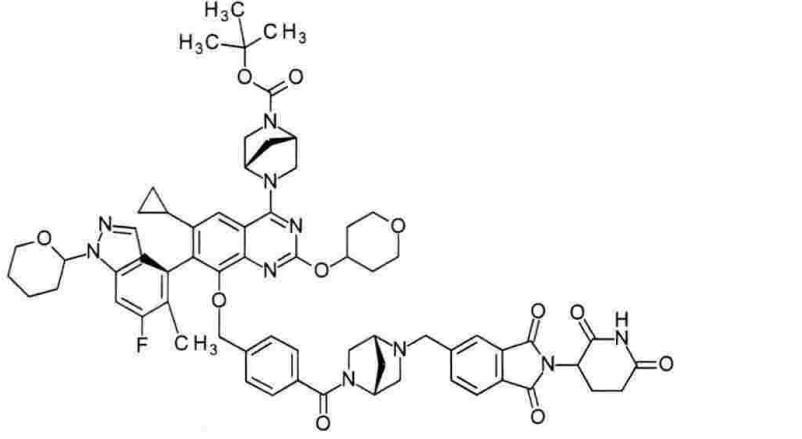
20

30

40

50

【表 5 - 4 3】

PEx	Str
143	
144	
145	

10

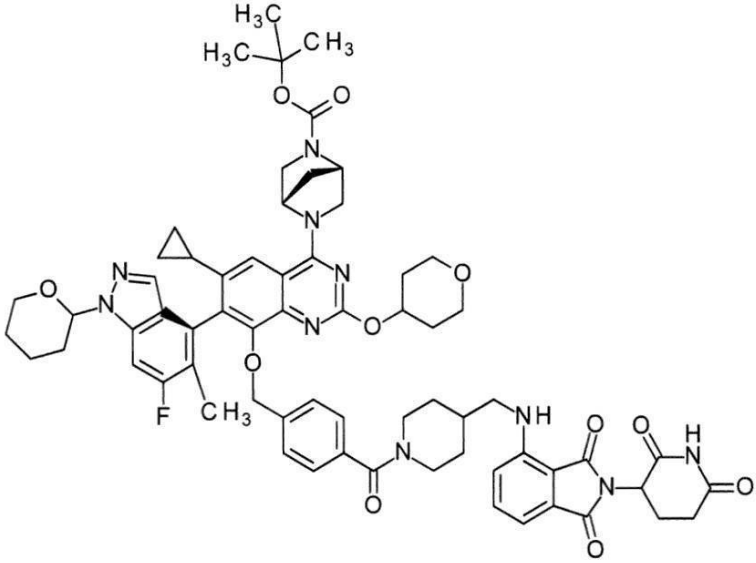
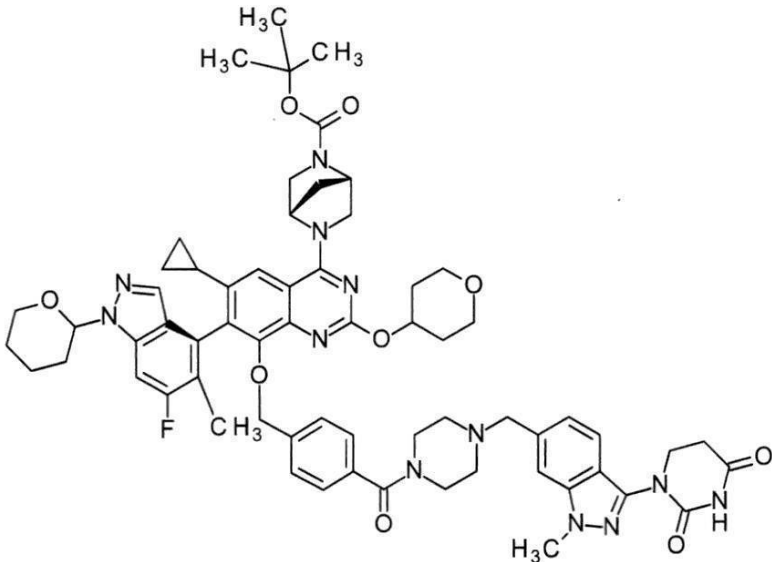
20

30

40

50

【表 5 - 4 4】

PEx	Str
146	 <p>Chemical structure 146: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked via an ether bridge to a benzimidazole ring, which is further substituted with a morpholine ring and a tert-butyl ester group. This benzimidazole ring is connected via another ether bridge to a piperidine ring, which is linked to a benzimidazole ring. This final benzimidazole ring is substituted with a methyl group and a morpholine ring.</p>
147	 <p>Chemical structure 147: A complex molecule similar to structure 146, but with a different substitution pattern on the final benzimidazole ring. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked via an ether bridge to a benzimidazole ring, which is further substituted with a morpholine ring and a tert-butyl ester group. This benzimidazole ring is connected via another ether bridge to a piperidine ring, which is linked to a benzimidazole ring. This final benzimidazole ring is substituted with a methyl group and a morpholine ring.</p>

10

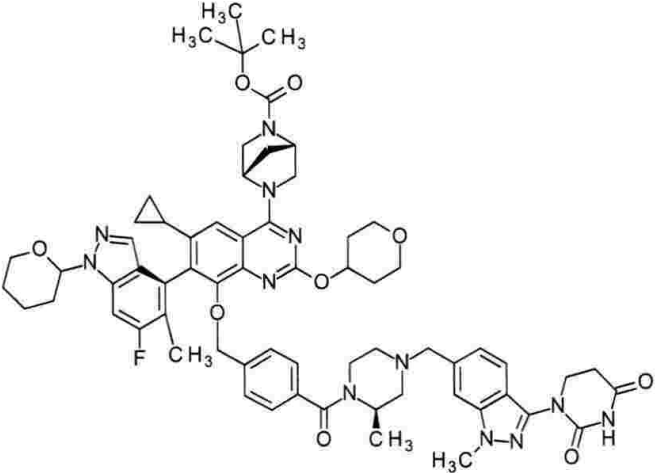
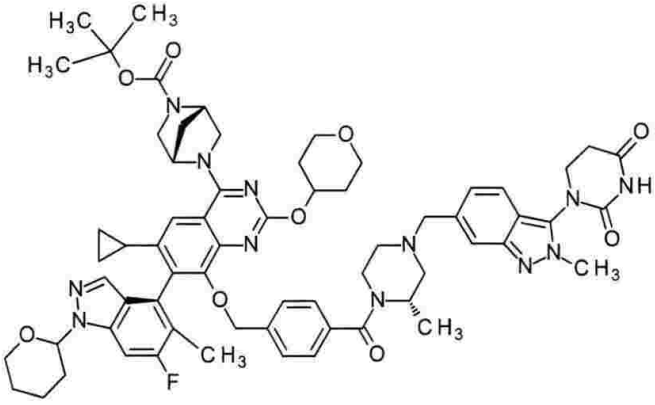
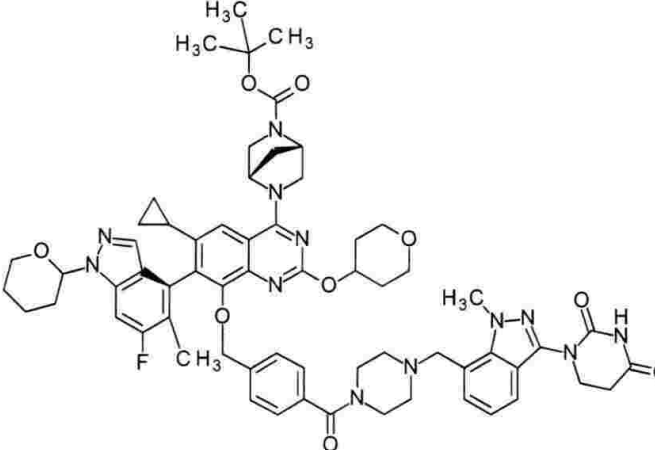
20

30

40

50

【表 5 - 4 5】

PEx	Str
148	
149	
150	

10

20

30

40

50

【表 5 - 4 6】

PEx	Str
151	
152	
153	

10

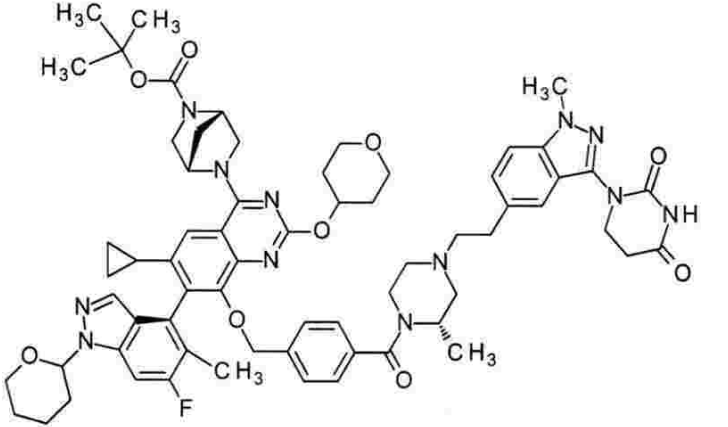
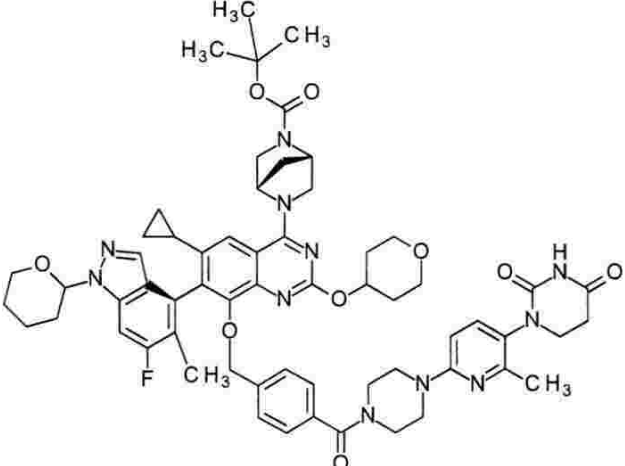
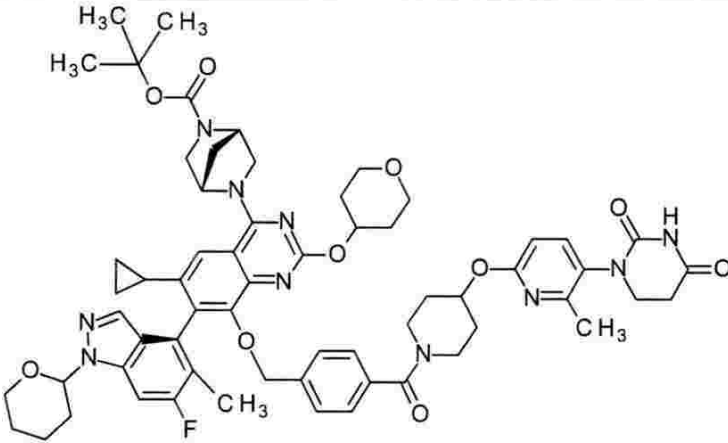
20

30

40

50

【表 5 - 4 7】

PEx	Str
154	
155	
156	

10

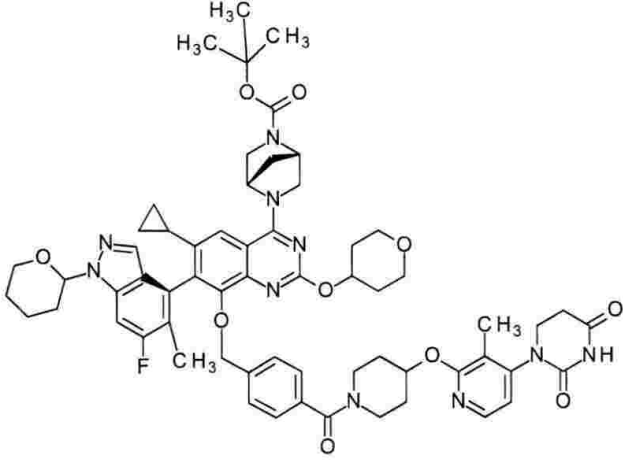
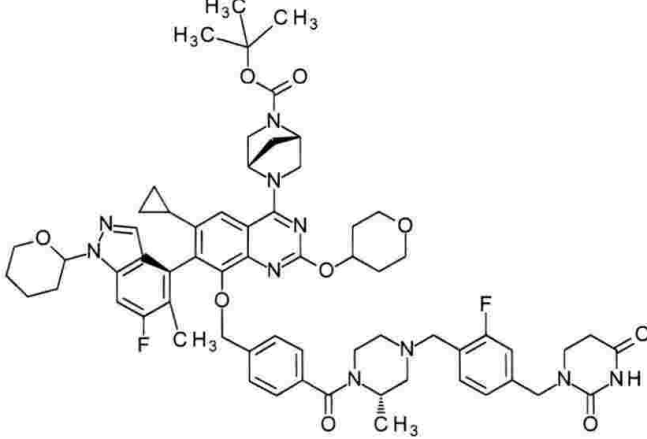
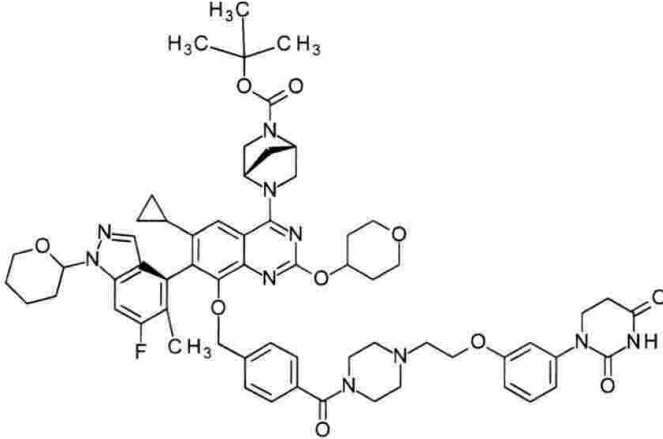
20

30

40

50

【表 5 - 4 8】

PEx	Str
157	
158	
159	

10

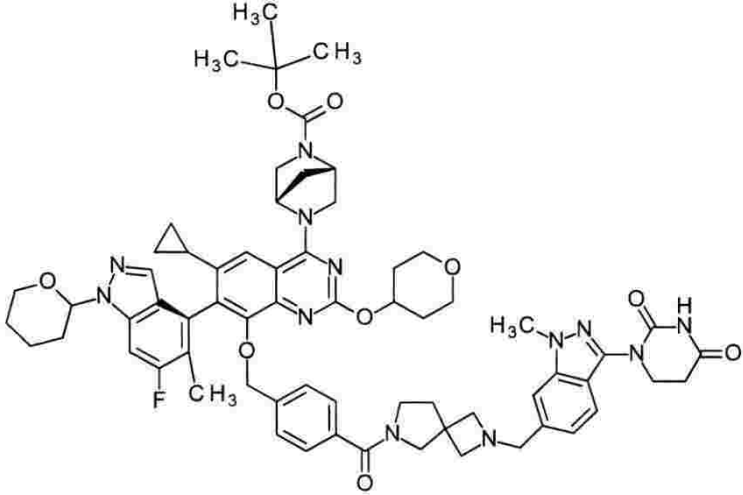
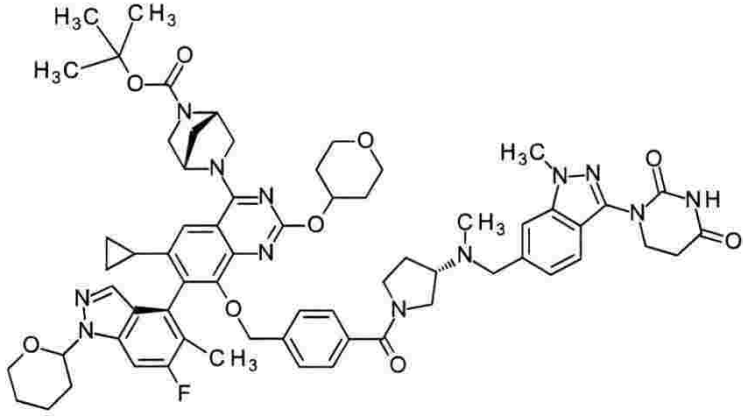
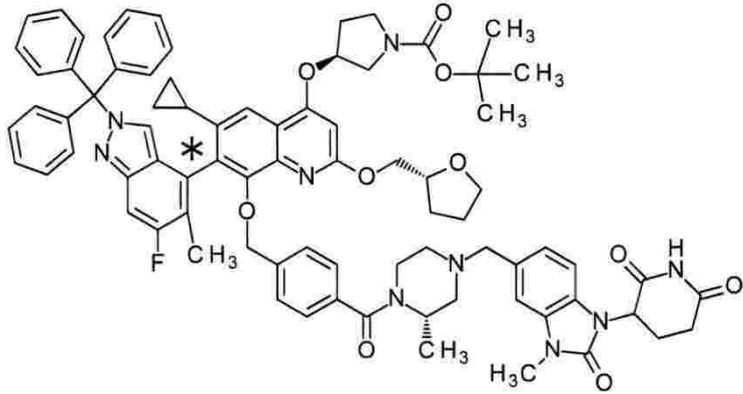
20

30

40

50

【表 5 - 4 9】

PEx	Str
160	
161	
162	

10

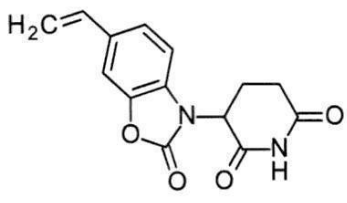
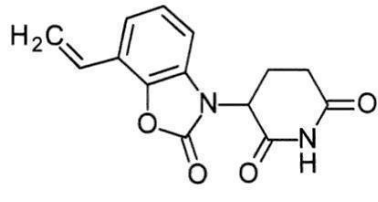
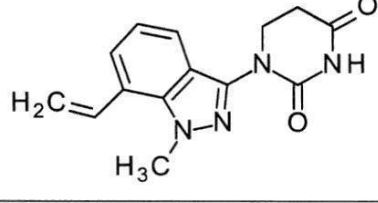
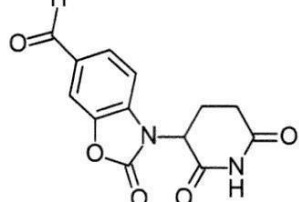
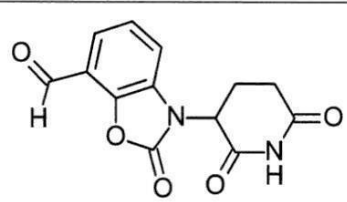
20

30

40

50

【表 5 - 5 0】

PEx	Str
163	
164	
165	
166	
167	

10

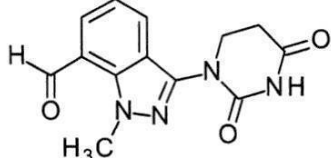
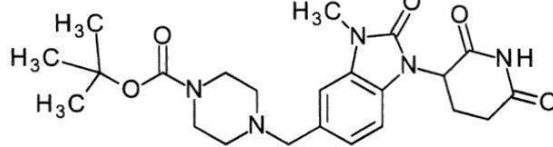
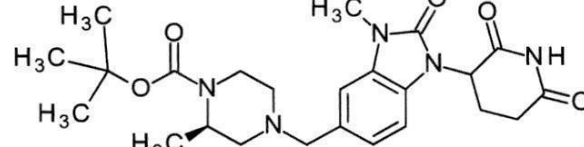
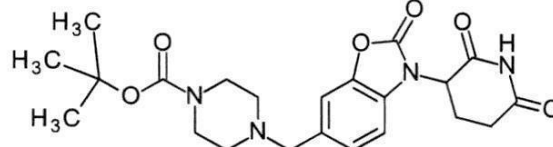
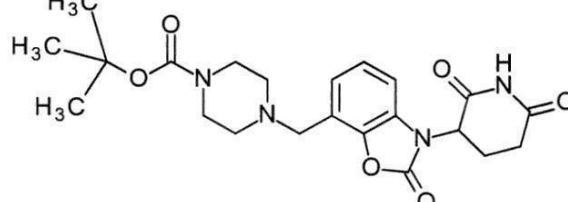
20

30

40

50

【表 5 - 5 1】

PEx	Str
168	
169	
170	
171	
172	

10

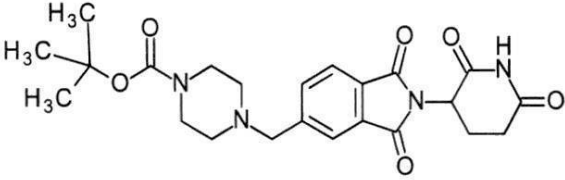
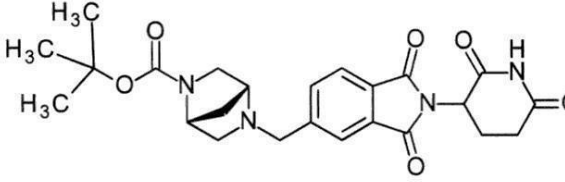
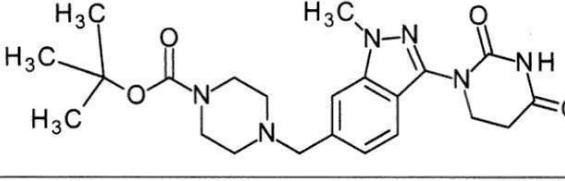
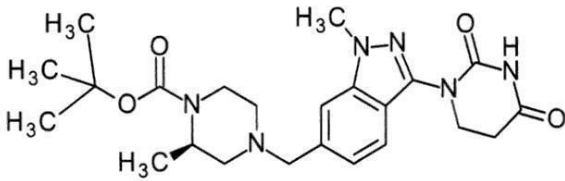
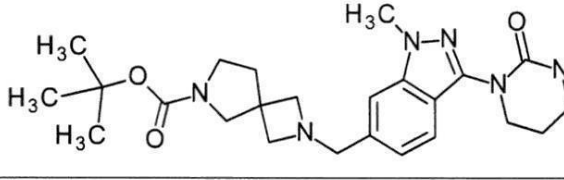
20

30

40

50

【表 5 - 5 2】

PEx	Str
173	
174	
175	
176	
177	

10

20

30

40

50

【表 5 - 5 3】

PEx	Str
178	
179	
180	
181	
182	

10

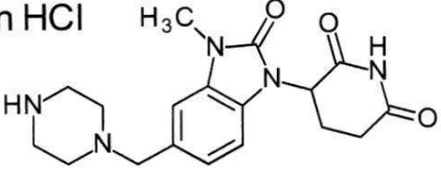
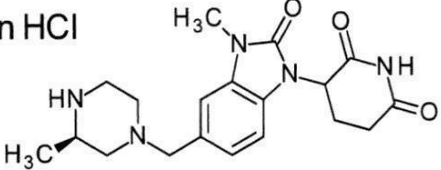
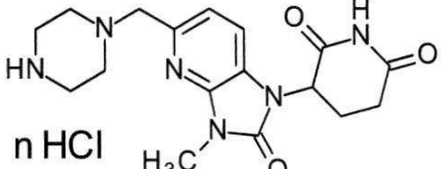
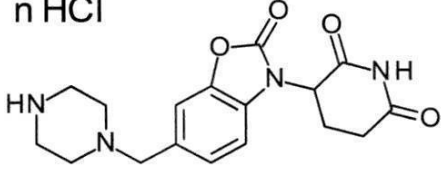
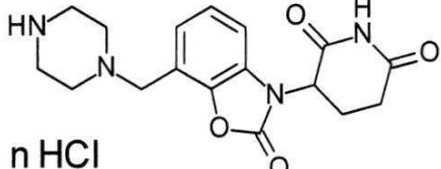
20

30

40

50

【表 5 - 5 4】

PEx	Str
183	n HCl 
184	n HCl 
185	n HCl 
186	n HCl 
187	n HCl 

10

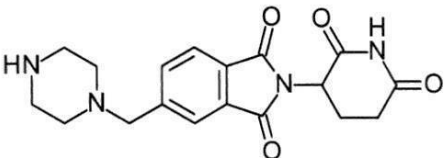
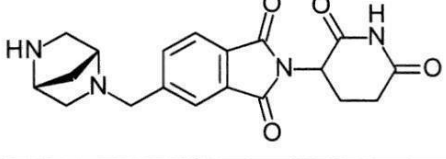
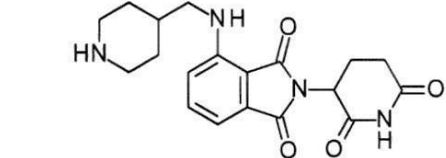
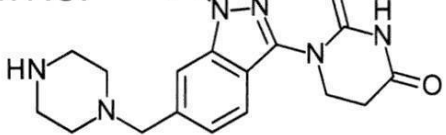
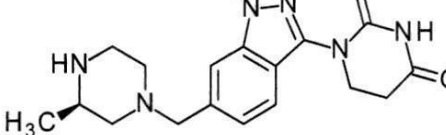
20

30

40

50

【表 5 - 5 5】

PEx	Str
188	<p>n HCl</p> 
189	<p>n HCl</p> 
190	<p>n HCl</p> 
191	<p>n HCl</p> 
192	<p>n HCl</p> 

10

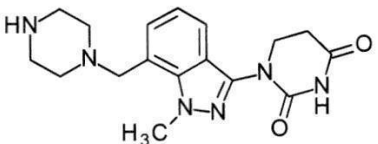
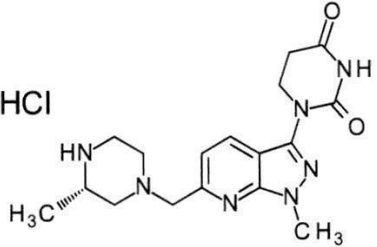
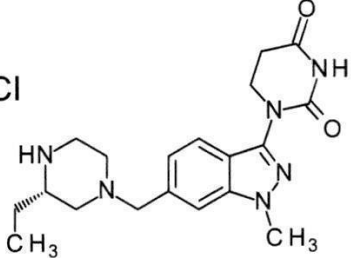
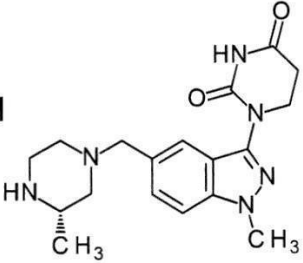
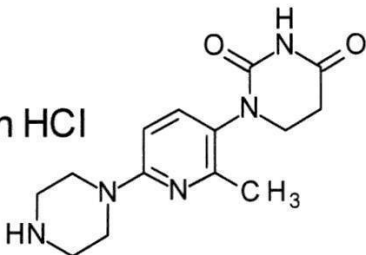
20

30

40

50

【表 5 - 5 6】

PEx	Str
193	<p>n HCl</p> 
194	<p>n HCl</p> 
195	<p>n HCl</p> 
196	<p>n HCl</p> 
197	<p>n HCl</p> 

10

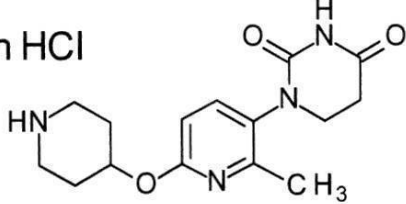
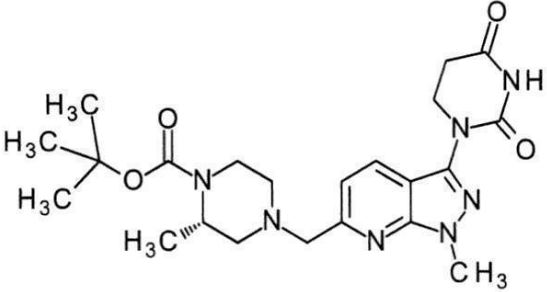
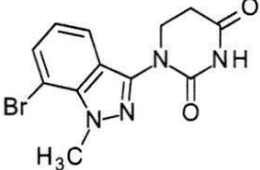
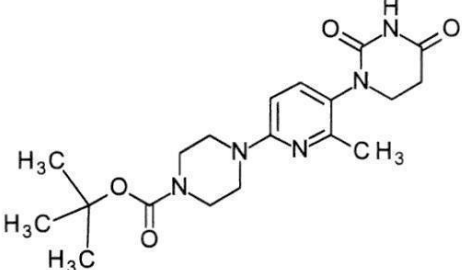
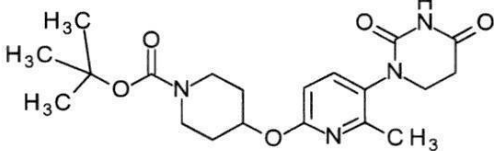
20

30

40

50

【表 5 - 5 7】

PEx	Str
198	<p>n HCl</p> 
199	
200	
201	
202	

10

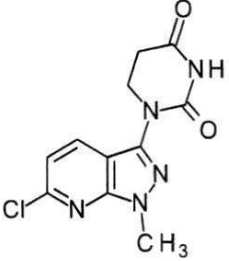
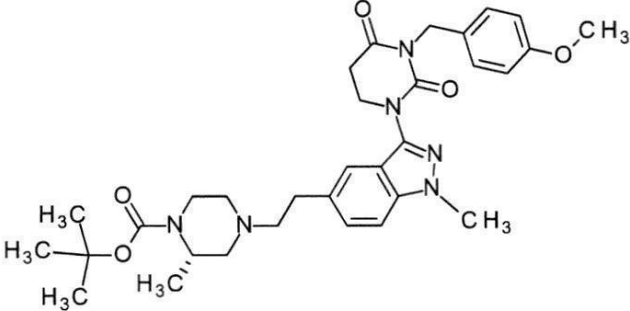
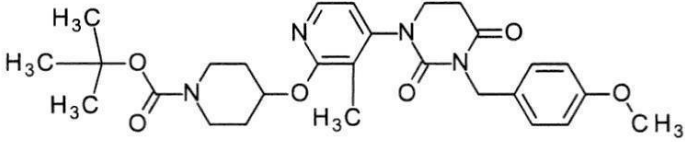
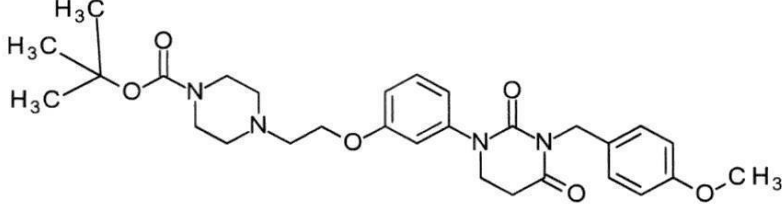
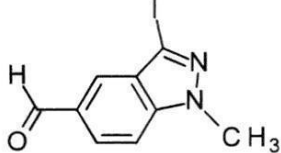
20

30

40

50

【表 5 - 5 8】

PEx	Str
203	
204	
205	
206	
207	

10

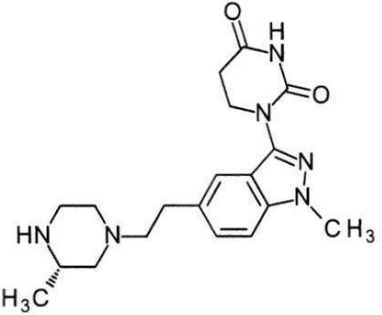
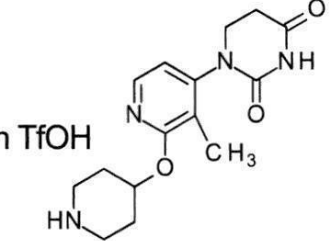
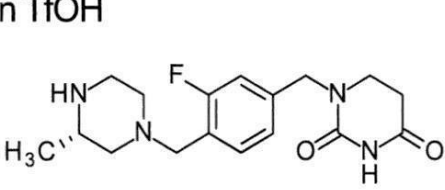
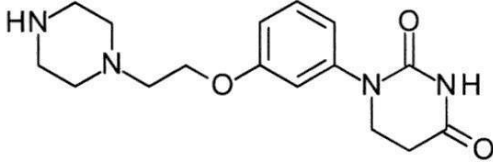
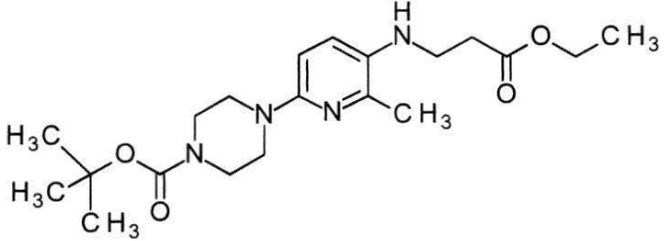
20

30

40

50

【表 5 - 5 9】

PEx	Str
208	
209	<p>n TfOH</p> 
210	<p>n TfOH</p> 
211	
212	

10

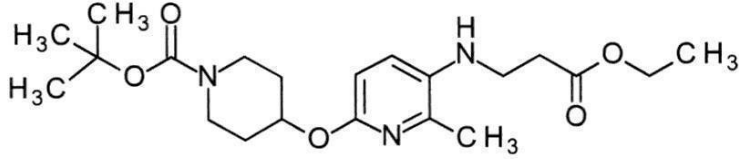
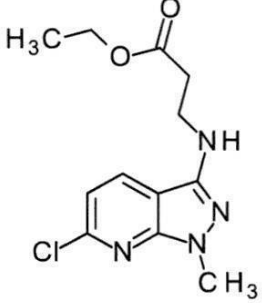
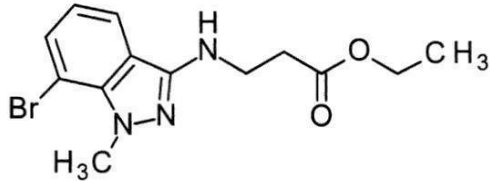
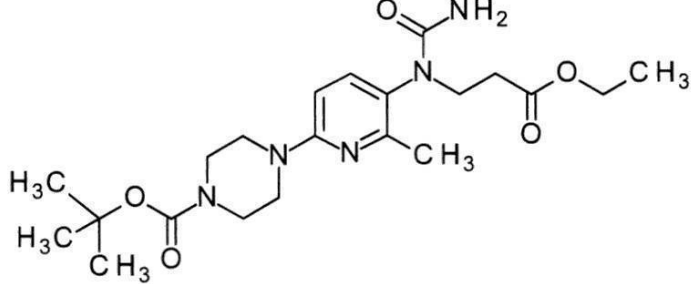
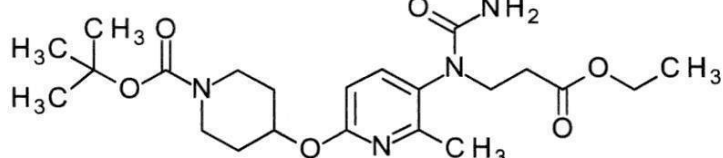
20

30

40

50

【表 5 - 6 0】

PEx	Str
213	
214	
215	
216	
217	

10

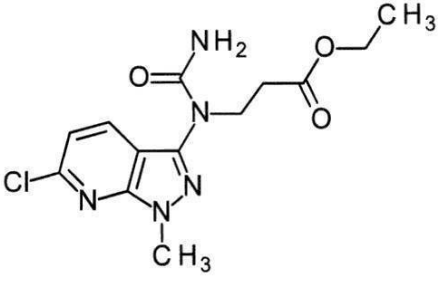
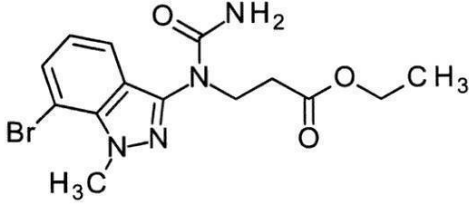
20

30

40

50

【表 5 - 6 1】

PEx	Str
218	 <chem>CC1=CN2C(=CN1)C(Cl)=CN2CCC(=O)NCCC(=O)OCC</chem>
219	 <chem>CC1=CN2C(=CN1)C(Br)=CC=C2CCC(=O)NCCC(=O)OCC</chem>

10

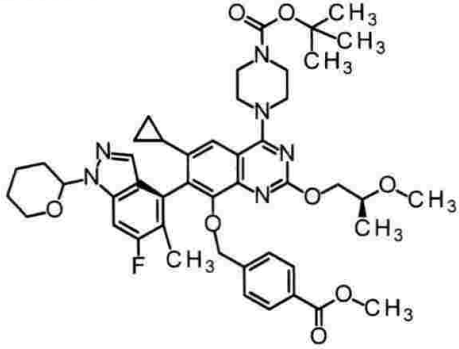
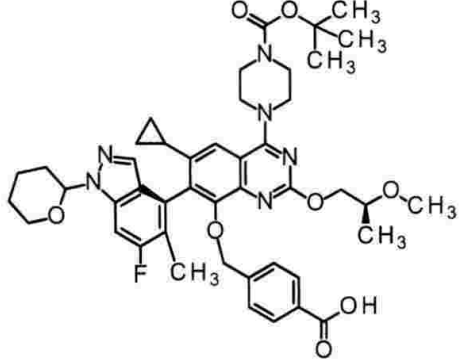
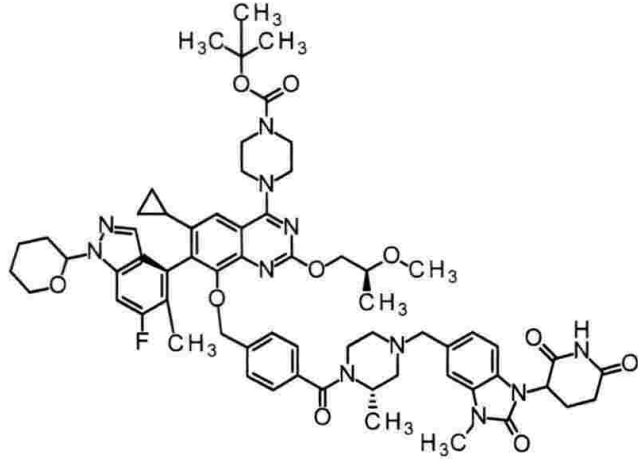
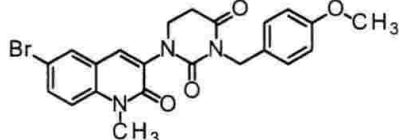
20

30

40

50

【表 5 - 6 2】

PEx	Str
220	
221	
222	
223	

10

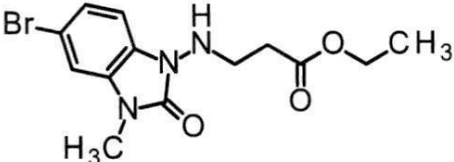
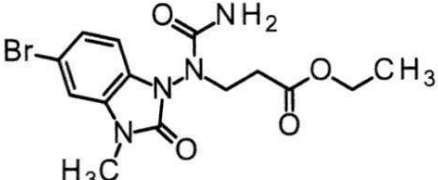
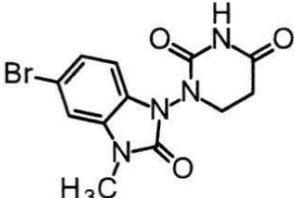
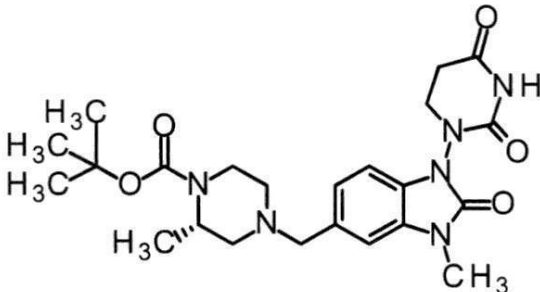
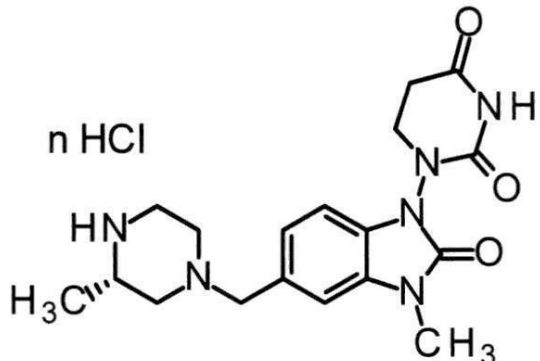
20

30

40

50

【表 5 - 6 4】

PEx	Str
230	
231	
232	
233	
234	<p data-bbox="391 1388 486 1433">n HCl</p> 

10

20

30

40

50

【表 5 - 6 5】

PEx	Str
235	
236	
237	
238	
239	

10

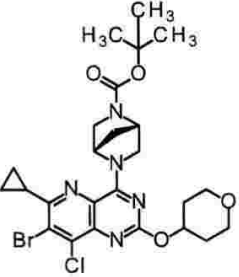
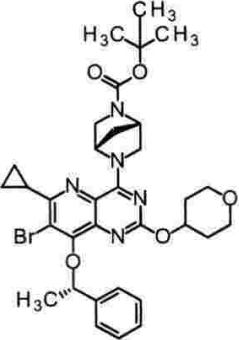
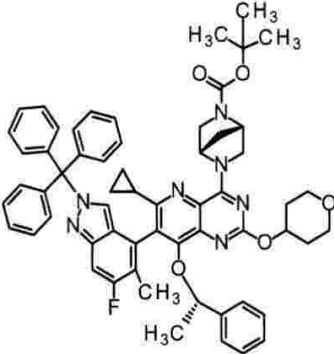
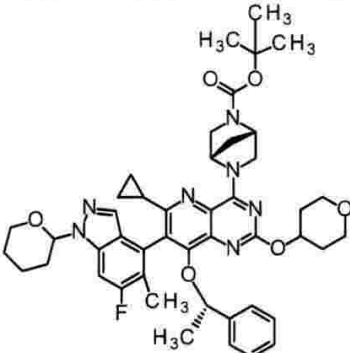
20

30

40

50

【表 5 - 6 6】

PEx	Str
240	
241	
242	
243	

10

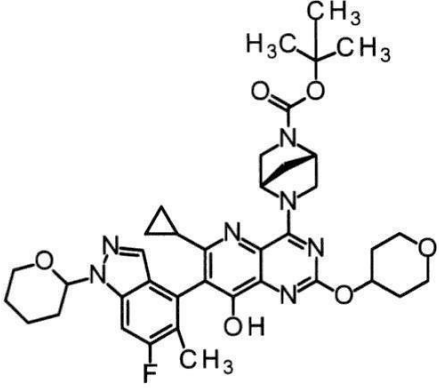
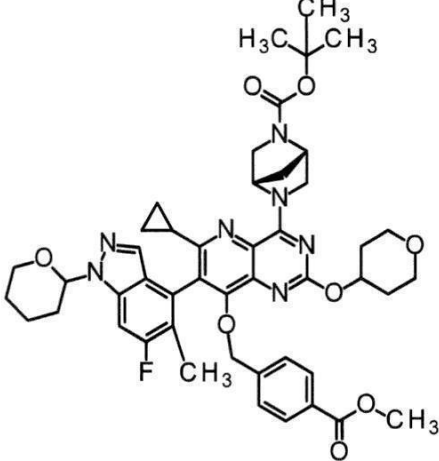
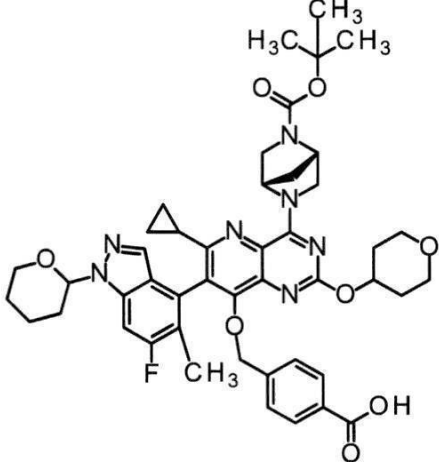
20

30

40

50

【表 5 - 6 7】

PEx	Str
244	
245	
246	

10

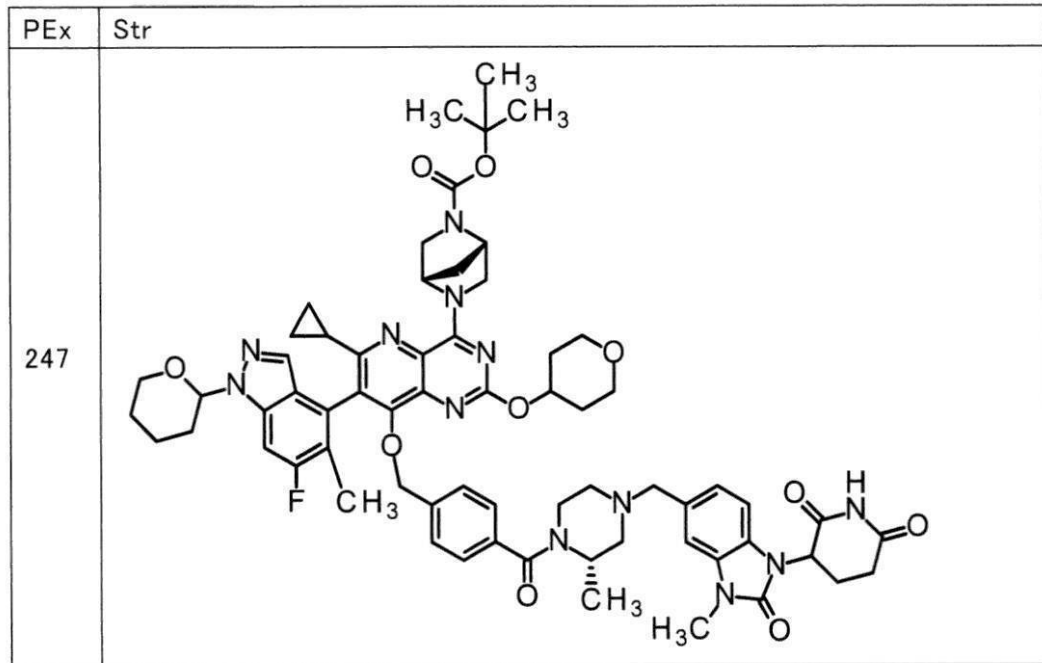
20

30

40

50

【表 5 - 6 8】



10

20

【 0 3 5 0】

30

40

50

【表 6 - 1】

PEx	PSyn	DAT
1	P1	ESI+: 402.9, 404.9, 406.9
2	P2	ESI+: 480.9, 482.8 [M+Na] ⁺
3	P3	ESI+: 611.1
4	P4	ESI+: 713.1
5	P5	ESI+: 654.4
6	P6	ESI+: 964.7
7	P7	ESI+: 811.5
8	P8	ESI+: 851.8
9	P9	ESI+: 860.6
10	P10	ESI+: 1008.5
11	P11	ESI+: 671.5
12	P12	ESI+: 779.5
13	P13	ESI+: 840.7
14	P14	ESI+: 837.7
15	P15	ESI+: 826.7
16	P16	ESI+: 1190.8
17	P17	ESI+: 583.1, 585.1
18	P18	ESI+:695.4 NMR: 0.52-0.66 (3H, m), 0.66-0.75 (1H, m), 0.86 (3H, br d), 1.27 (3H, t), 1.30-1.46 (10H, m), 1.83 (3H, br s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.04 (1H, br d), 2.98-3.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.67-3.82 (1H, m), 4.33 (1H, br d), 4.52-4.64 (1H, m), 5.15 (1H, br d), 6.02-6.10 (1H, m), 6.82 (2H, br d), 7.12-7.20 (3H, m), 7.31 (1H, br s), 7.37 (1H, d), 7.51-7.57 (1H, m), 13.04 (1H, br s)
19	P19	ESI+: 417.9
20	P20	ESI+: 386.0
21	P21	ESI+: 419.8, 421.9, 423.9
22	P22	ESI+: 445.9, 447.9
23	P23	ESI+: 598.1, 600.2[M+Na] ⁺
24	P24	ESI+: 699.2,701.2
25	P25	ESI+: 474.0
26	P26	ESI+: 740.3
27	P27	ESI+: 382.3
28	P28	ESI+: 460.4
29	P29	ESI+: 459.4
30	P30	ESI+: 325.0

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

PEx	PSyn	DAT
31	P30	NMR (400 MHz): 2.11-2.20 (1H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 5.37 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 11.23 (1H, br s)
32	P32	ESI+: 338.2
33	P33	ESI+: 286.2
34	P34	ESI+: 288.3
35	P35	ESI+: 273.1
36	P36	ESI+: 472.4
37	P37	ESI+: 372.5
38	P38	ESI+: 348.3
39	P39	ESI+: 489.5
40	P40	ESI+: 555.6
41	P41	ESI+: 471.5
42	P42	ESI+: 355.1
43	P43	ESI+: 457.5
44	P44	ESI+: 457.3
45	P45	ESI+: 289.0
46	P46	ESI+: 395.3
47	P47	ESI+: 431.0
48	P48	ESI+: 393.4
49	P49	ESI+: 357.4
50	P50	ESI+: 343.0
51	P51	ESI+: 315.0
52	P52	ESI+: 485.3
53	P53	ESI+: 360.3
54	P54	ESI+: 227.9
55	P55	ESI+: 460.5
56	P56	ESI+: 503.4
57	P57	ESI+: 360.3[M+Na] ⁺
58	P58	ESI+: 419.0
59	P59	ESI+: 308.2
60	P60	ESI+: 433.2

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

PEX	PSyn	DAT
61	P61	ESI+: 421.2
62	P62	ESI+: 613.2
63	P63	ESI+: 627.5
64	P64	ESI+: 925.3 NMR: 0.29-0.37 (1H, m), 0.54-0.64 (1H, m), 0.64-0.77 (2H, m), 0.78-0.87 (3H, br dd), 1.22- 1.46 (13H, m), 1.83 (3H, br s), 2.20 (2H, br s), 3.07-3.26 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 5.28 (1H, br s), 6.24 (1H, br s), 6.82- 6.89 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.00-7.08 (6H, m), 7.16-7.24 (4H, m), 7.25-7.33 (9H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, d)
65	P65	ESI+: 937.6
66	P66	ESI+: 979.5 [M+Na] ⁺
67	P67	ESI+: 863.6
68	P68	ESI+: 997.7
69	P69	ESI+: 707.4
70	P70	ESI+: 875.7 [M+Na] ⁺
71	P71	ESI+: 855.5
72	P72	ESI+: 1001.4
73	P73	ESI+: 849.7
74	P74	ESI+: 983.6
75	P75	ESI+: 994.7
76	P76	ESI+: 1202.8
77	P77	ESI+: 1336.9
78	P78	ESI+: 1348.7
79	P79	ESI+: 1173.8
80	P80	ESI+: 1213.9
81	P81	ESI+: 1187.7
82	P82	ESI+: 1188.0
83	P83	ESI+: 548.0, 550.0
84	P84	ESI+: 271.2
85	P85	ESI+: 483.3
86	P86	ESI+: 457.6
87	P87	ESI+: 383.3
88	P88	ESI+: 357.4
89	P89	ESI+: 357.5
90	P90	ESI+: 563.3

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

PEx	PSyn	DAT
91	P91	NMR: 1.21 (12H, s), 2.44 (3H, d), 7.04-7.11 (6H, m), 7.34-7.44 (9H, m), 7.49 (1H, d), 8.09 (1H, d)
92	P92	NMR: 2.34 (3H, d), 7.07-7.13 (6H, m), 7.36-7.43 (9H, m), 7.51 (1H, d), 7.79 (1H, d)
93	P93	NMR: 7.08-7.15 (6H, m), 7.36-7.44 (10H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.89 (1H, d)
94	P94	ESI+: 508.9 [M+Na] ⁺
95	P4	ESI+: 587.2
96	P5	ESI+: 503.4
97	P97	ESI+: 813.4
98	P98	ESI+: 867.7 [M+Na] ⁺ NMR: 0.43-0.50 (1H, m), 0.66-0.75 (1H, m), 0.77-0.89 (2H, m), 0.94 (3H, d), 1.25 (3H, t), 1.46-1.54 (1H, m), 1.75 (9H, s), 1.80 (3H, d), 3.47-3.54 (2H, m), 5.94 (1H, q), 6.90-6.94 (2H, m), 7.01-7.09 (6H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.28-7.35 (9H, m), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, d)
99	P8	ESI+: 1009.6
100	P8	ESI+: 849.5
101	P8	ESI+: 863.6
102	P8	ESI+: 851.6
103	P8	ESI+: 863.7
104	P8	ESI+: 849.7
105	P8	ESI+: 1009.5
106	P8	ESI+: 997.7
107	P8	ESI+: 841.6
108	P9	ESI+: 705.5
109	P9	ESI+: 737.6
110	P10	ESI+: 853.6
111	P10	ESI+: 907.6 [M+Na] ⁺
112	P11	ESI+: 627.5
113	P13	ESI+: 853.6
114	P13	ESI+: 840.6
115	P13	ESI+: 809.8
116	P14	ESI+: 839.6
117	P14	ESI+: 826.7
118	P14	ESI+: 839.6
119	P14	ESI+: 835.6
120	P14	ESI+: 849.6

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

PEx	PSyn	DAT
121	P14	ESI+: 837.6
122	P14	ESI+: 849.7
123	P14	ESI+: 835.7
124	P14	ESI+: 995.8
125	P14	ESI+: 983.7
126	P14	ESI+: 995.7
127	P16	ESI+: 1188.8
128	P16	ESI+: 1202.4
129	P16	ESI+: 1189.8
130	P16	ESI+: 1192.8
131	P16	ESI+: 1192.7
132	P16	ESI+: 1188.6
133	P16	ESI+: 1203.0
134	P16	ESI+: 1190.8
135	P16	ESI+: 1179.6
136	P16	ESI+: 1202.7
137	P16	ESI+: 1188.7
138	P16	ESI+: 1179.8
139	P16	ESI-: 1346.7
140	P16	ESI+: 1336.7
141	P16	ESI+: 1175.8
142	P16	ESI+: 1175.9
143	P16	ESI+: 1187.3
144	P16	ESI+: 1288.3
145	P16	ESI-: 1197.9
146	P16	ESI+: 1201.7
147	P16	ESI+: 1173.6
148	P16	ESI+: 1187.9
149	P16	ESI+: 1187.8
150	P16	ESI+: 1173.8
151	P16	ESI+: 1188.7
152	P16	ESI+: 1201.9
153	P16	ESI+: 1187.5
154	P16	ESI+: 1201.7
155	P16	ESI+: 1120.7
156	P16	ESI+: 1135.6
157	P16	ESI+: 1135.7
158	P16	ESI+: 1165.7
159	P16	ESI+: 1149.6
160	P37, P16	ESI+: 1199.7

10

20

30

40

50

【表 6 - 6】

PEx	PSyn	DAT
161	P37, P16	ESI+: 1187.6
162	P16	ESI-: 1346.8
163	P33	ESI+: 273.0
164	P33	ESI+: 273.0
165	P33	ESI+: 271.1
166	P35	ESI+: 275.1
167	P35	ESI+: 275.1
168	P35	ESI+: 273.1
169	P36	ESI+: 458.3
170	P36	ESI+: 472.3
171	P36	ESI+: 445.3
172	P36	ESI+: 445.3
173	P36	ESI+: 457.3
174	P36	ESI+: 469.3
175	P36	ESI+: 443.5
176	P36	ESI+: 457.4
177	P36	ESI+: 469.4
178	P36	ESI+: 457.6
179	P36	ESI+: 577.6
180	P36	ESI+: 443.5
181	P36	ESI+: 471.4
182	P36	ESI+: 334.2
183	P37	ESI+: 358.2
184	P37	ESI+: 372.2
185	P37	ESI+: 359.2
186	P37	ESI+: 345.2
187	P37	ESI+: 345.2
188	P37	ESI+: 357.1
189	P37	ESI+: 369.2
190	P37	ESI+: 371.4
191	P37	ESI+: 343.4
192	P37	ESI+: 357.5
193	P37	ESI+: 343.4
194	P37	ESI+: 358.4
195	P37	ESI+: 371.5
196	P37	ESI+: 357.3
197	P37	ESI+: 290.4
198	P37	ESI+: 305.4
199	P39	ESI+: 458.3
200	P43	ESI+: 323.0

10

20

30

40

50

【表 6 - 7】

PEx	PSyn	DAT
201	P44	ESI+: 390.5
202	P44	ESI+: 405.3
203	P44	ESI+: 280.1
204	P46	ESI+: 591.5
205	P46	ESI+: 547.2 [M+Na] ⁺
206	P46	ESI+: 539.4
207	P48	ESI+: 286.9
208	P50	ESI+: 371.3
209	P50	ESI+: 305.1
210	P50	ESI+: 335.2
211	P50	ESI+: 319.2
212	P55	ESI+: 393.4
213	P55	ESI+: 408.5
214	P55	ESI+: 283.3
215	P55	ESI+: 327.6
216	P56	ESI+: 436.6
217	P56	ESI+: 451.4
218	P56	ESI+: 326.1
219	P56	ESI+: 370.8

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

PEx	PSyn	DAT
220	P13	ESI+: 839.7
221	P14	ESI+: 825.7
222	P16	ESI+: 1178.8
223	P46	ESI+: 472.4
224	P40	ESI+: 604.6
225	P50	ESI+: 384.5
226	P16	ESI+: 1214.8
227	P227	ESI-: 314.3
228	P228	ESI+: 330.3
229	P229	ESI+: 242.0
230	P55	ESI+: 344.1
231	P231	ESI+: 385.2
232	P44	ESI-: 337.2
233	P40	ESI+: 473.4
234	P37	ESI+: 373.3
235	P16	ESI+: 1203.8
236	P236	ESI+: 252.1
237	P237	ESI+: 220.1
238	P238	ESI+: 298.0
239	P239	ESI+: 514.2, 516.2
240	P240	ESI+: 580.3, 582.2
241	P4	ESI+: 668.5
242	P6	ESI+: 978.6
243	P11	ESI+: 820.6
244	P9	ESI+: 716.5
245	P10	ESI+: 864.5
246	P14	ESI+: 850.5
247	P16	ESI+: 1204.7

10

20

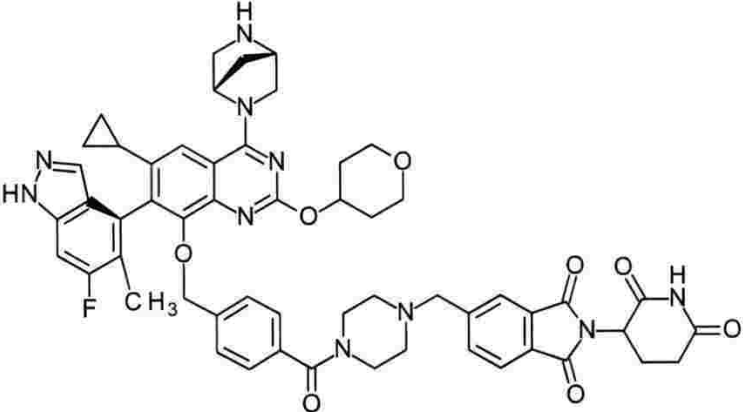
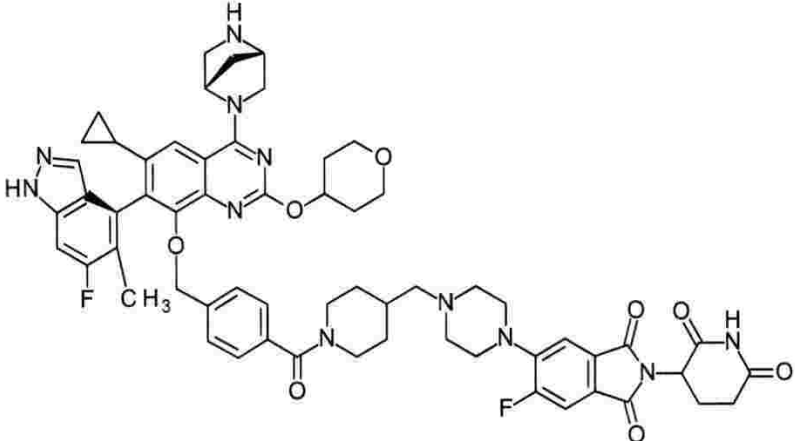
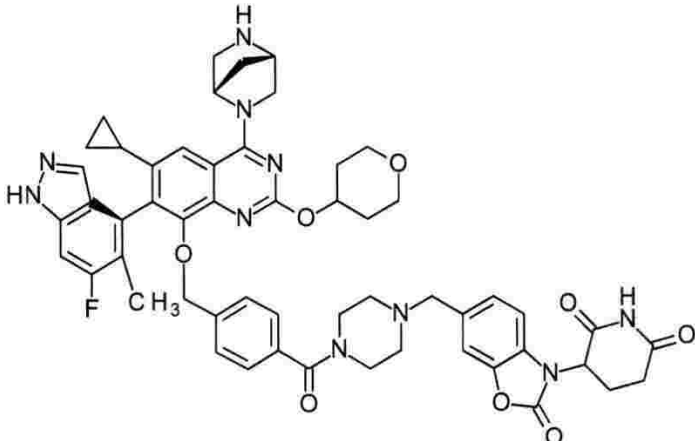
30

【 0 3 5 1 】

40

50

【表 7 - 1】

Ex	Str
1	
2	
3	

10

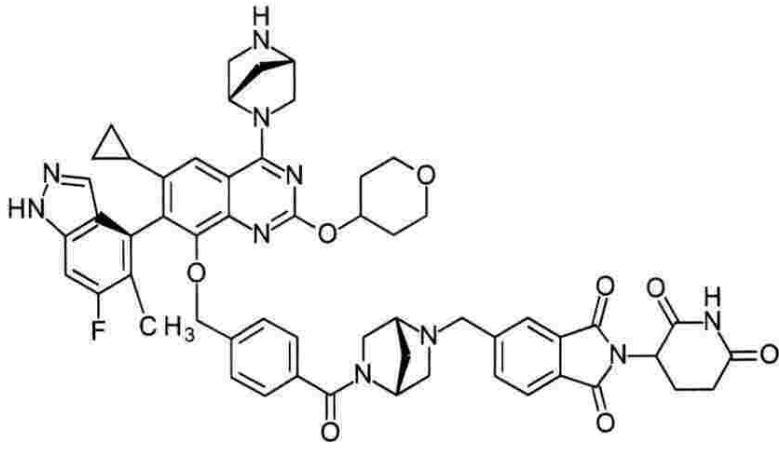
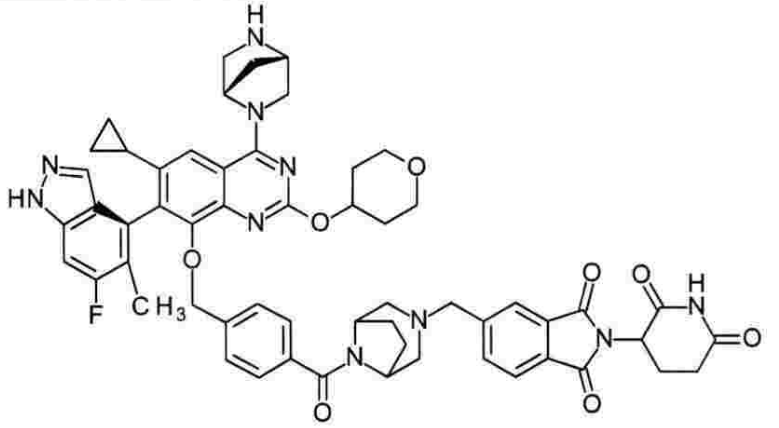
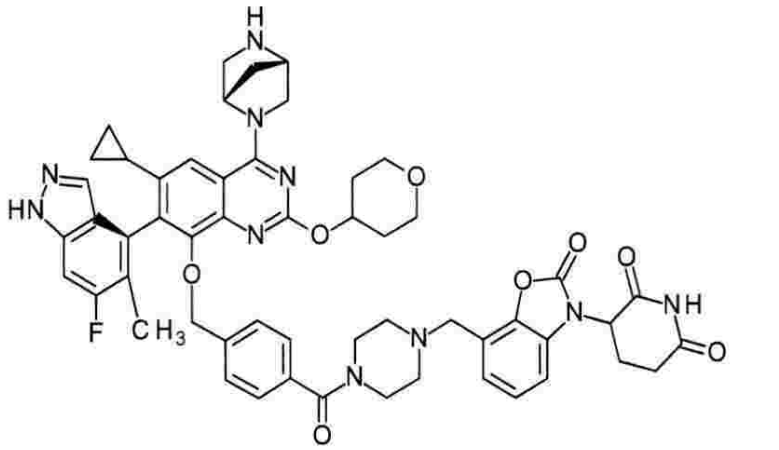
20

30

40

50

【表 7 - 2】

Ex	Str
4	
5	
6	

10

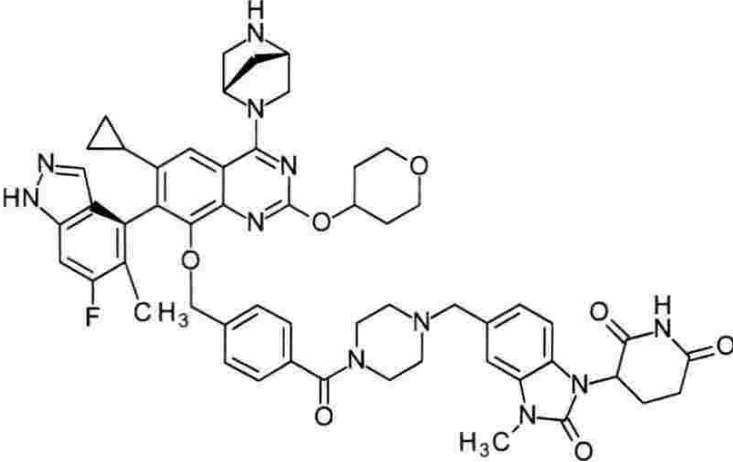
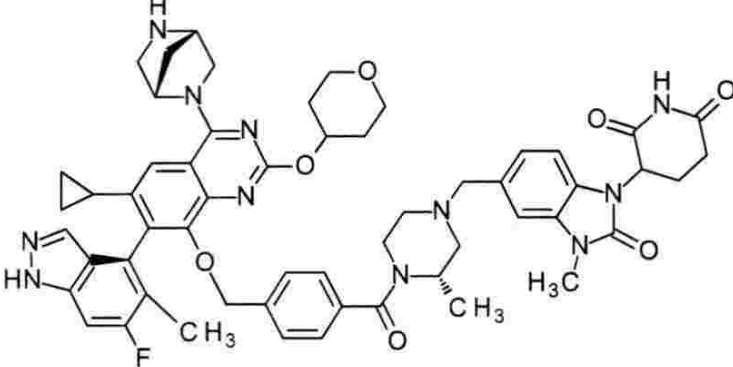
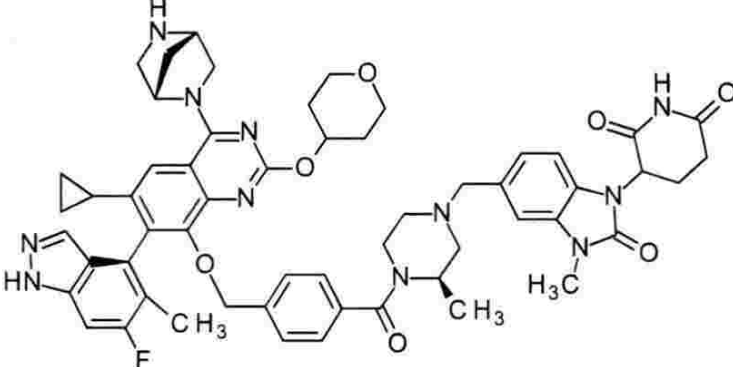
20

30

40

50

【表 7 - 3】

Ex	Str
7	
8	
9	

10

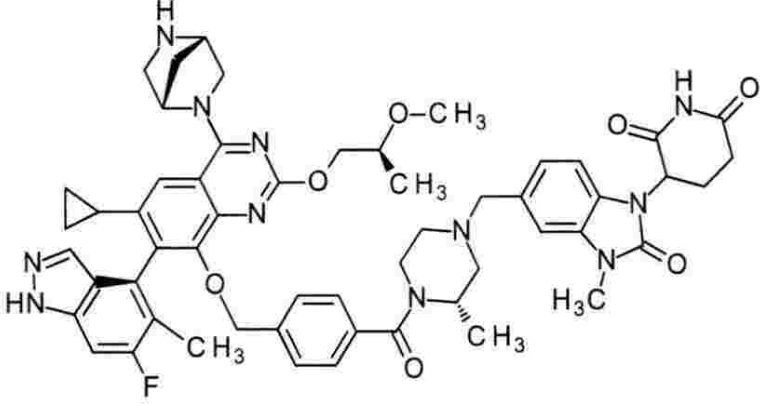
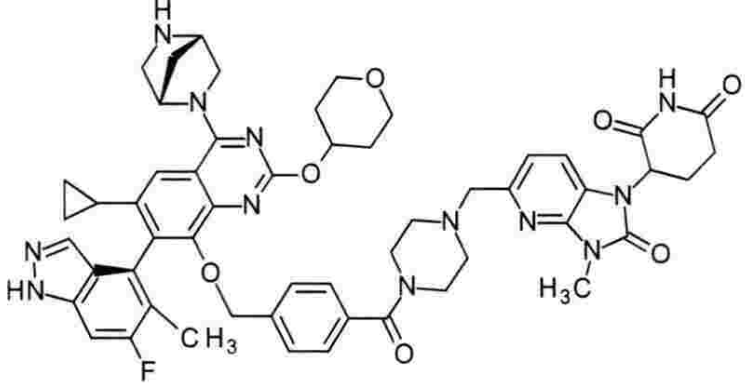
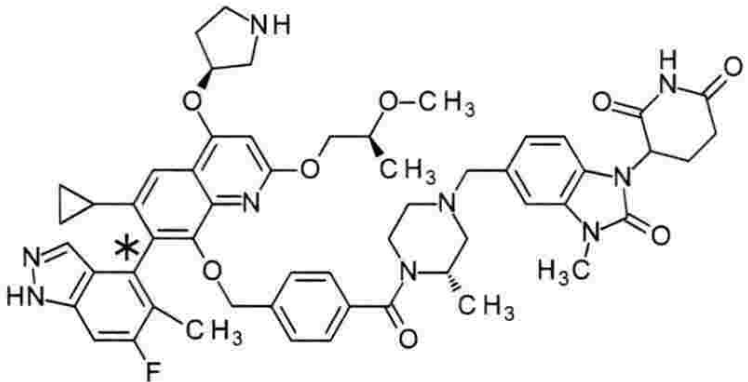
20

30

40

50

【表 7 - 4】

Ex	Str
10	
11	
12	

10

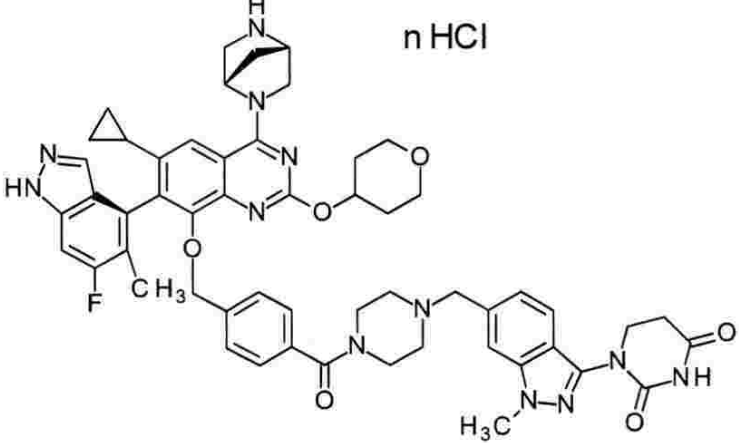
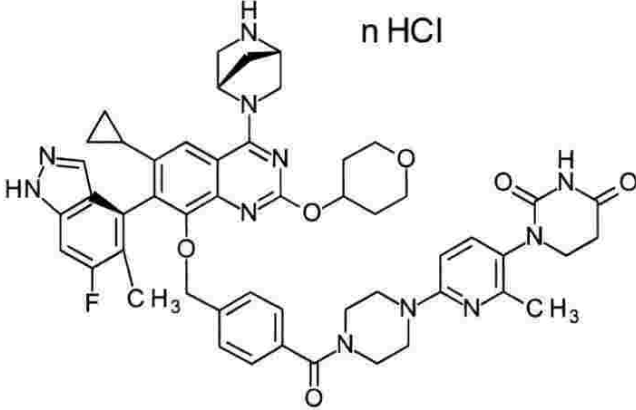
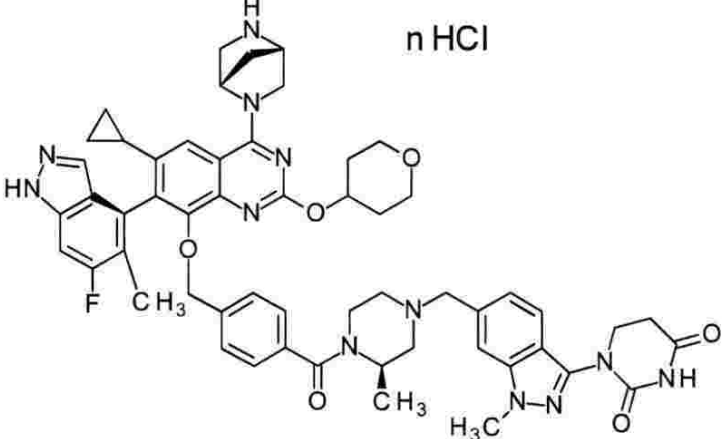
20

30

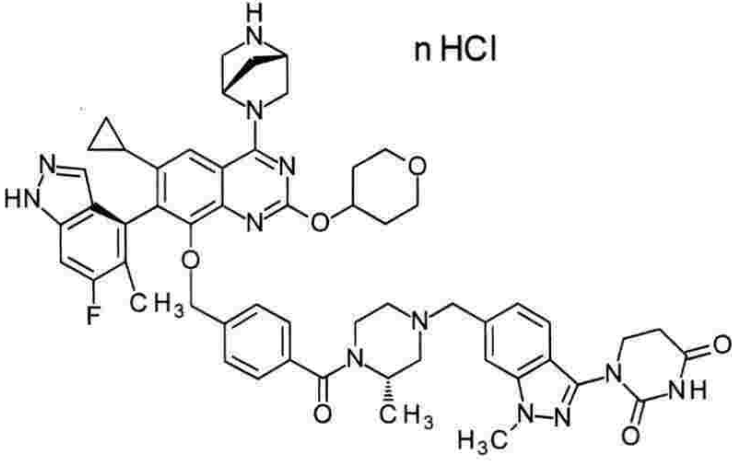
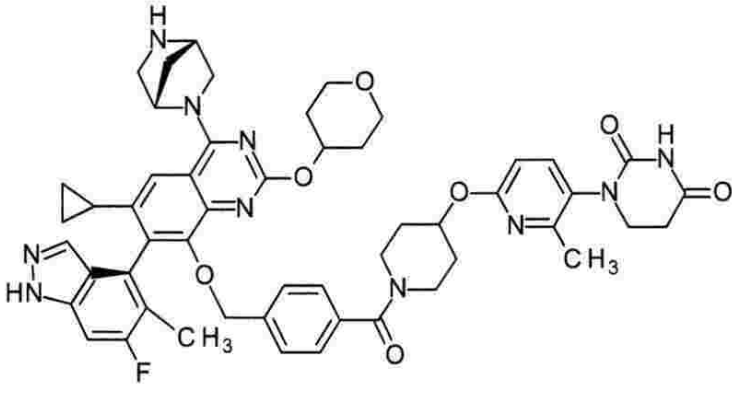
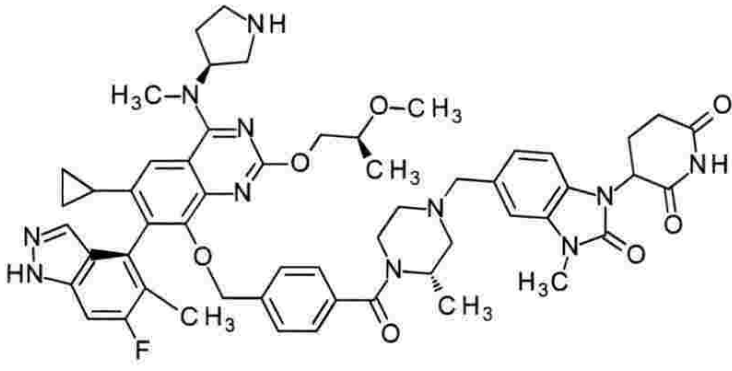
40

50

【表 7 - 5】

Ex	Str	10
13	<p style="text-align: center;">n HCl</p> 	10
14	<p style="text-align: center;">n HCl</p> 	20
15	<p style="text-align: center;">n HCl</p> 	30
		40

【表 7 - 6】

Ex	Str
16	 <p style="text-align: right;">n HCl</p>
17	
18	 <p style="text-align: right;">n HCl</p>

10

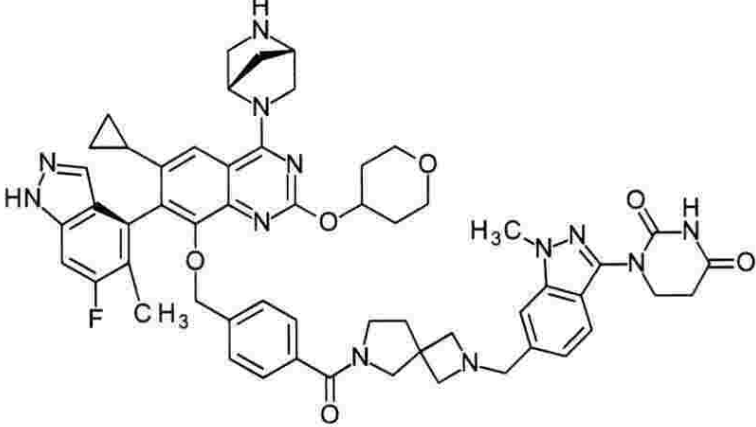
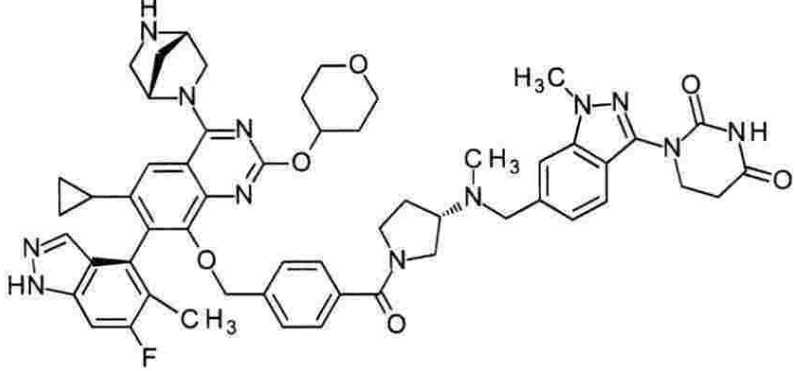
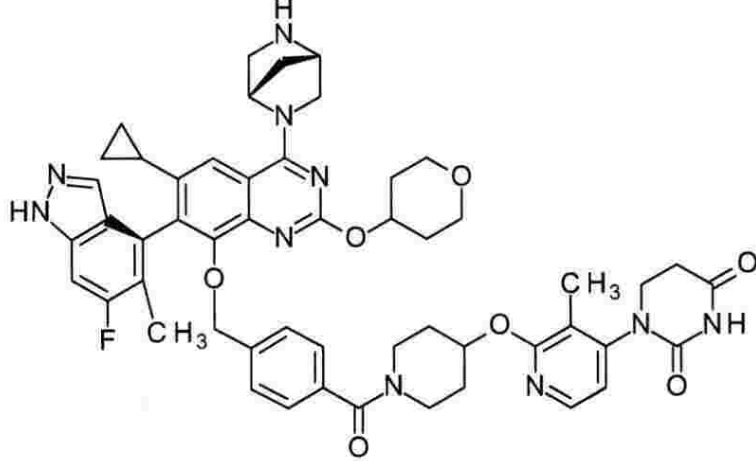
20

30

40

50

【表 7 - 7】

Ex	Str
19	
20	
21	

10

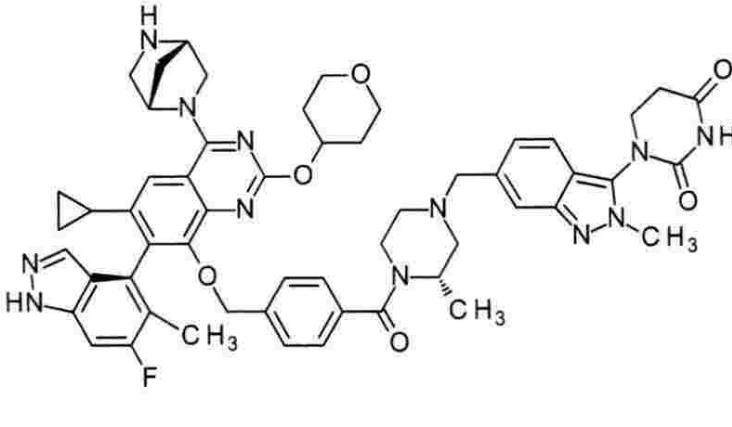
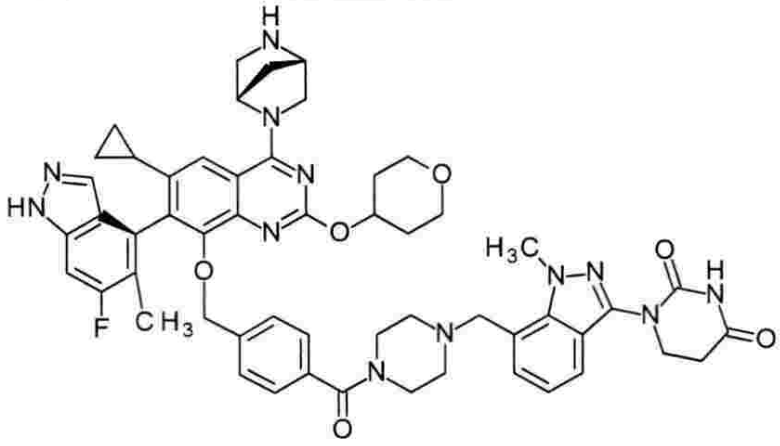
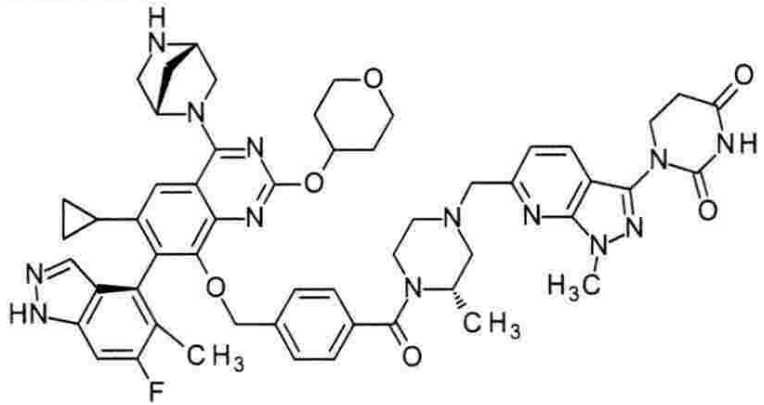
20

30

40

50

【表 7 - 8】

Ex	Str
22	
23	
24	

10

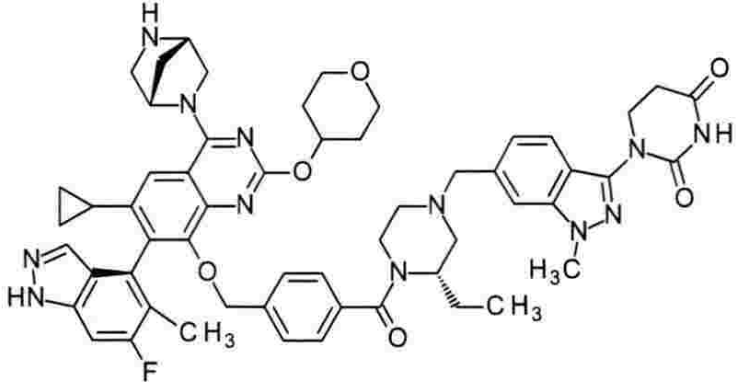
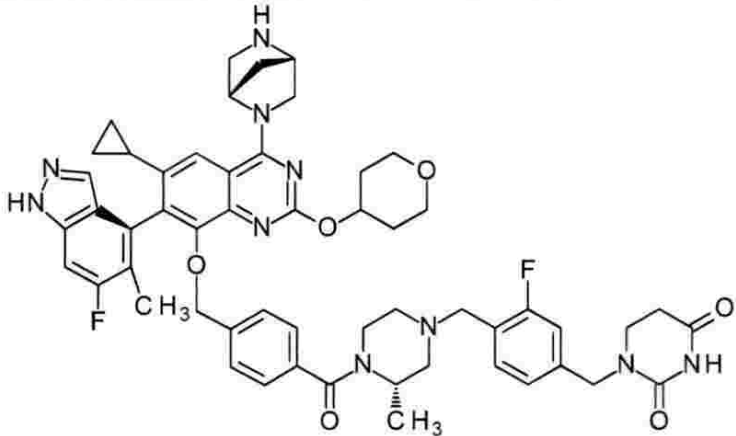
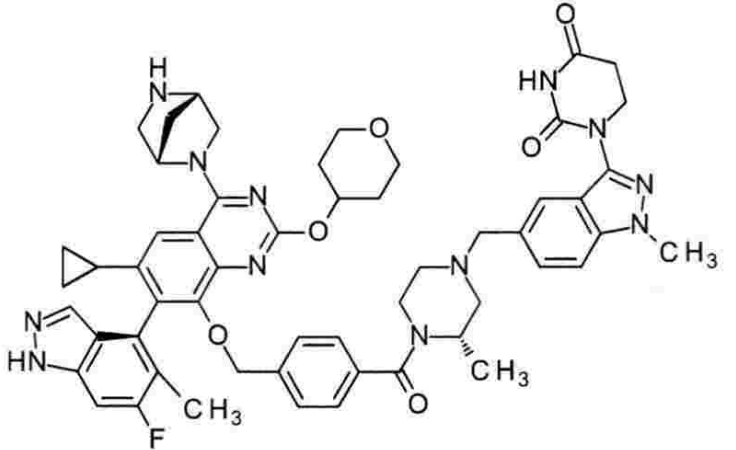
20

30

40

50

【表 7 - 9】

Ex	Str
25	
26	
27	

10

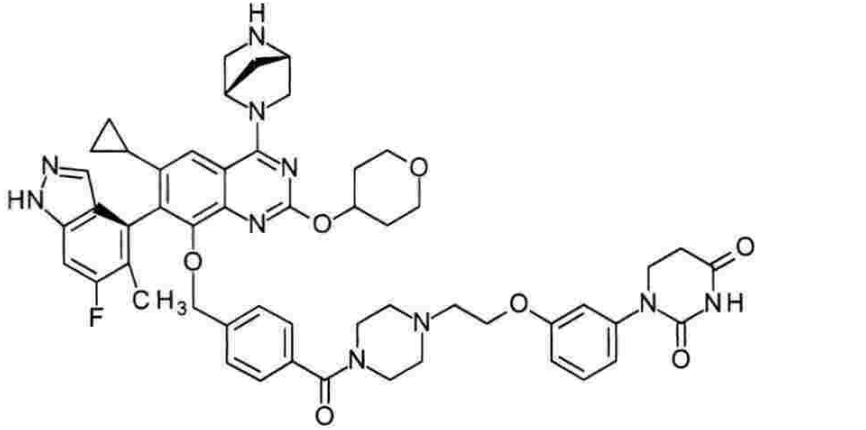
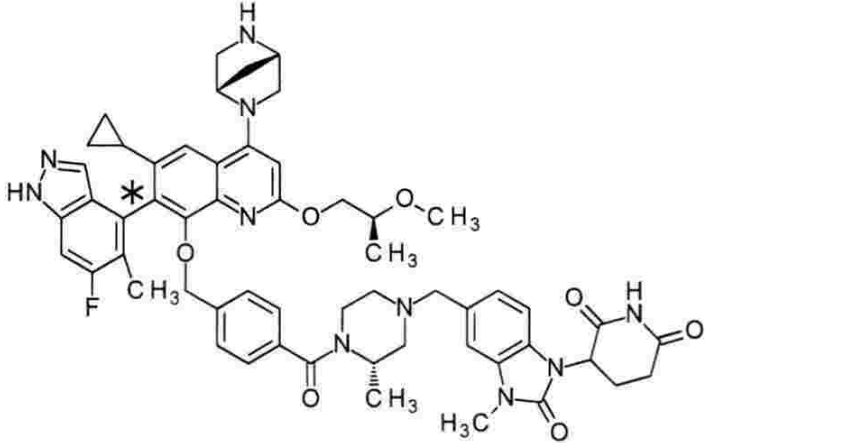
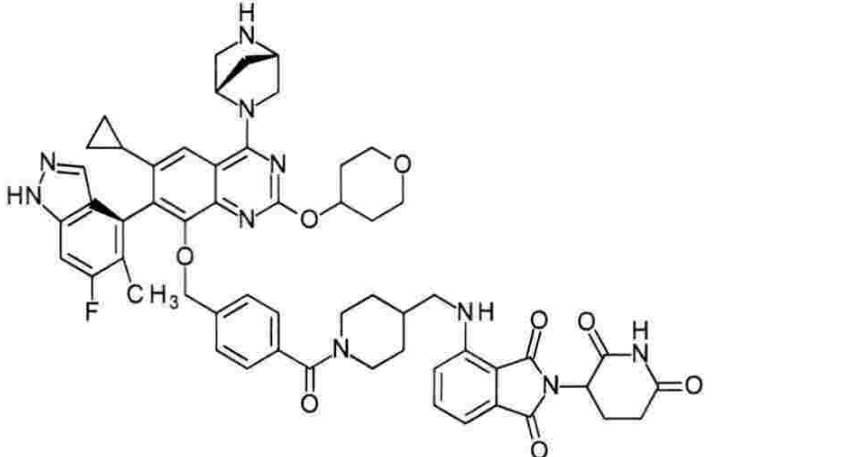
20

30

40

50

【表 7 - 10】

Ex	Str
28	
29	
30	

10

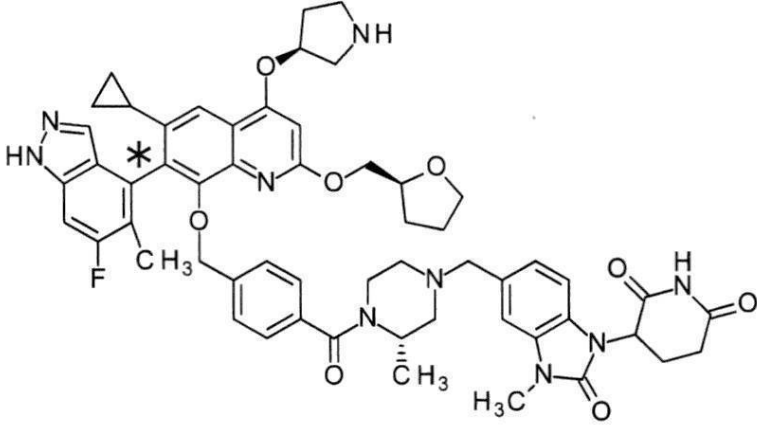
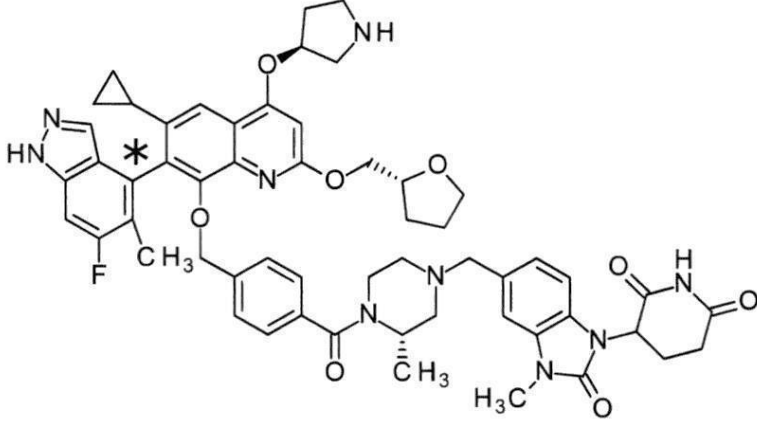
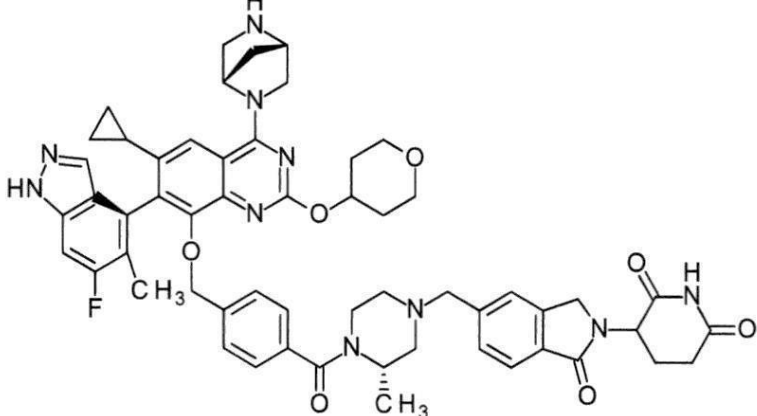
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

Ex	Str
31	
32	
33	

10

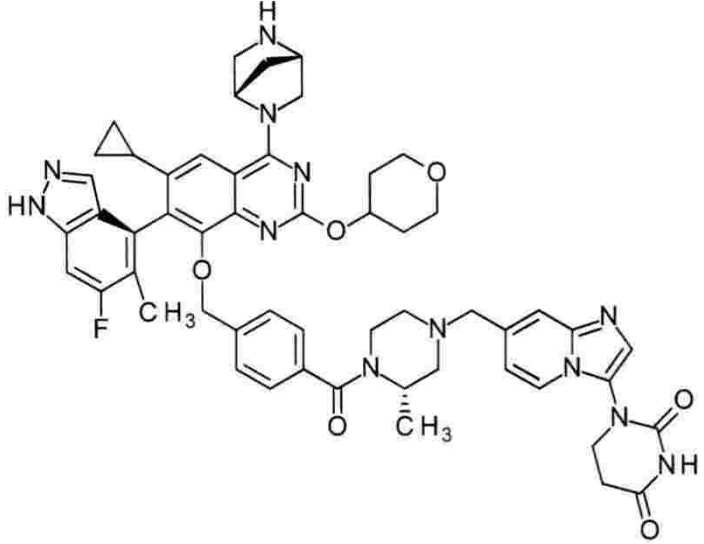
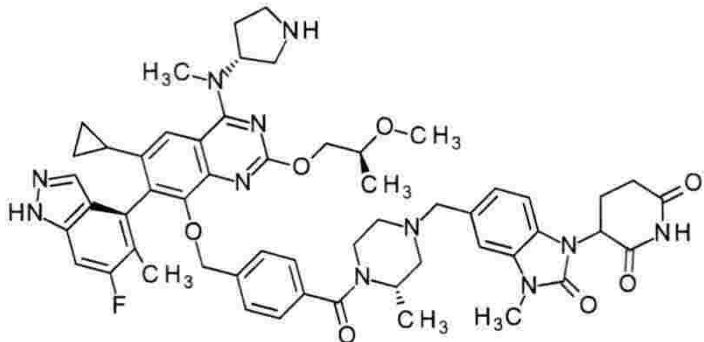
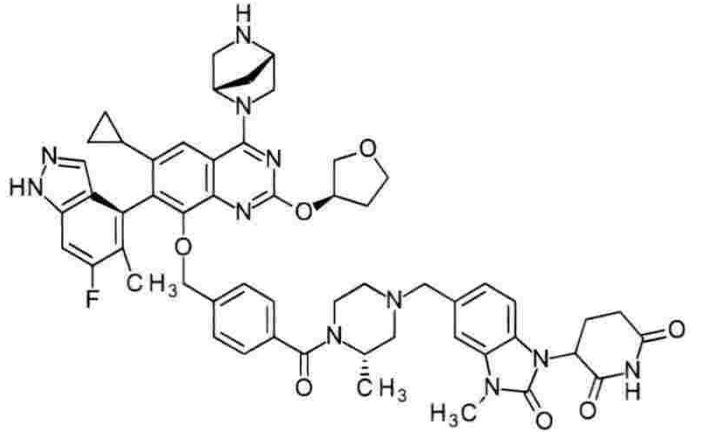
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

Ex	Str
34	
35	
36	

10

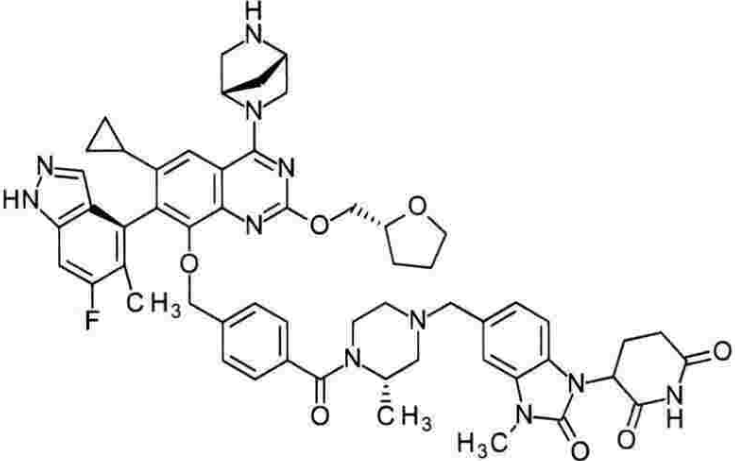
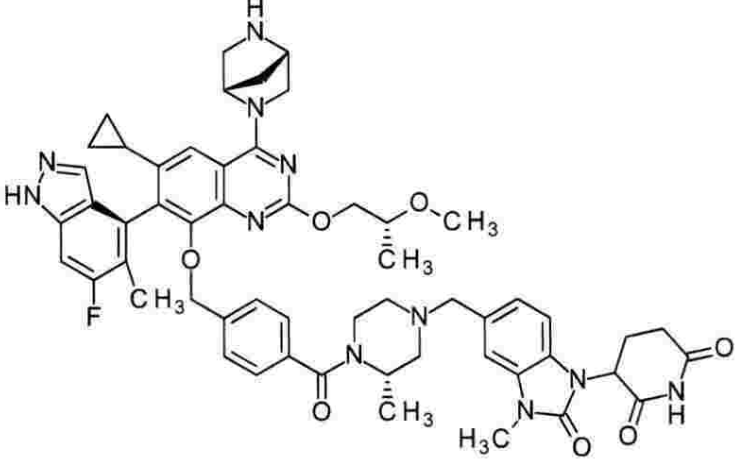
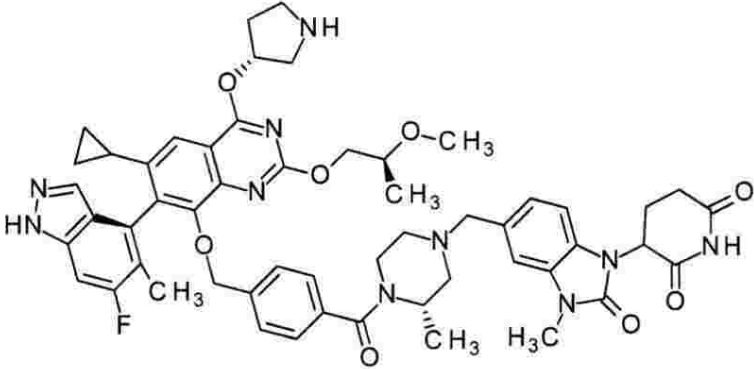
20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

Ex	Str
37	
38	
39	

10

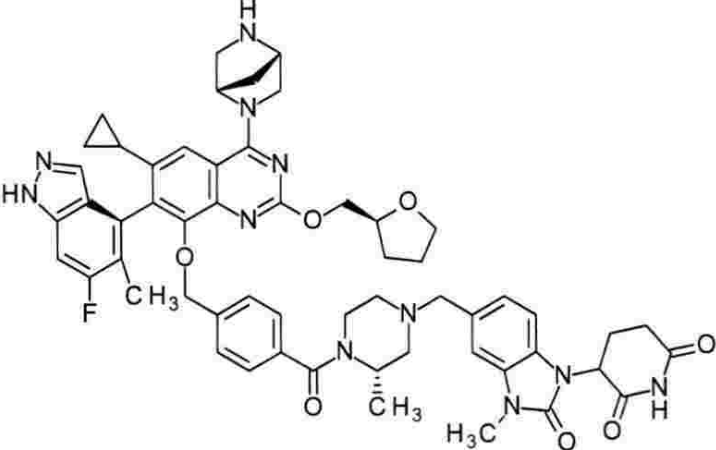
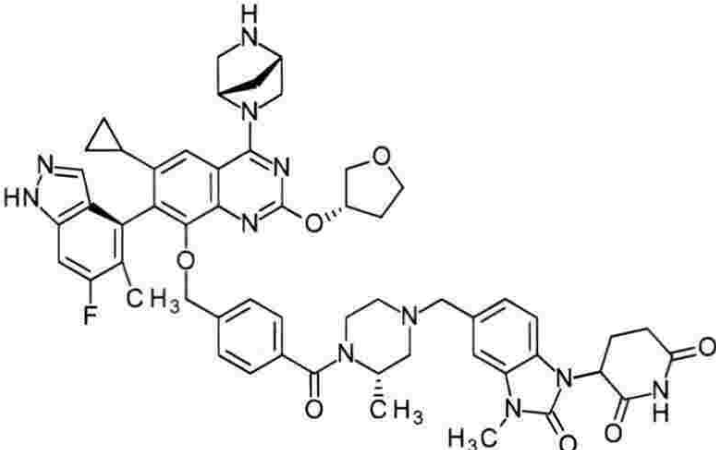
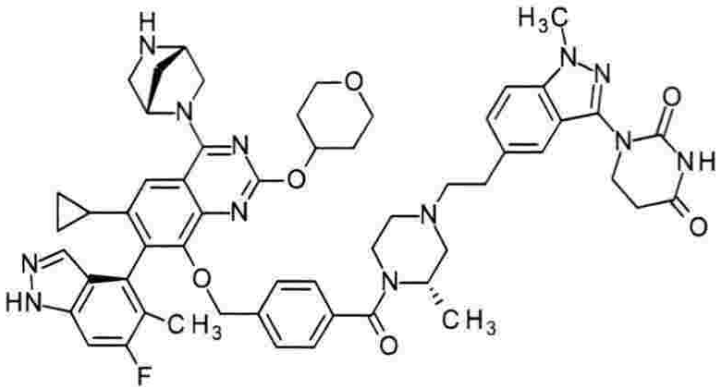
20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

Ex	Str
40	
41	
42	

10

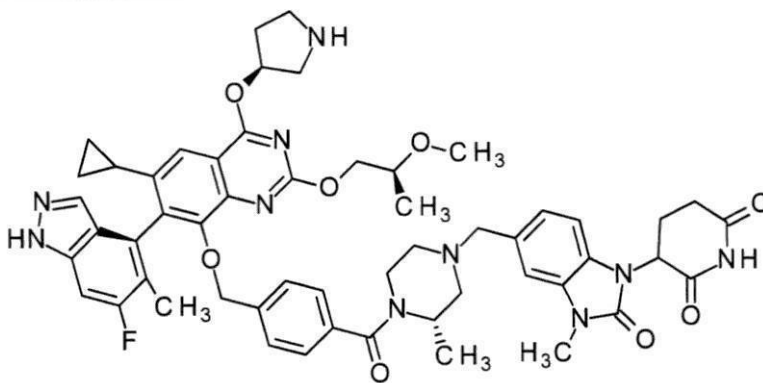
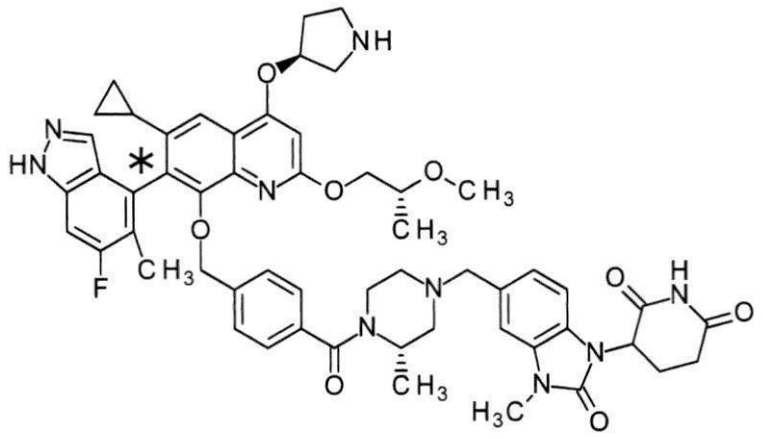
20

30

40

50

【表 7 - 1 5】

Ex	Str
43	
44	

10

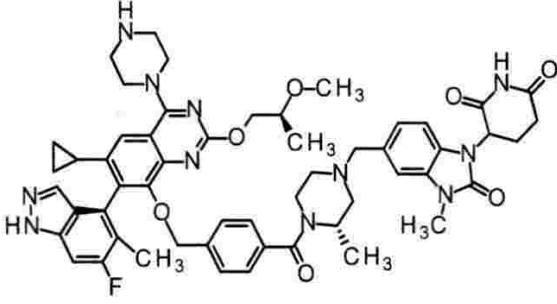
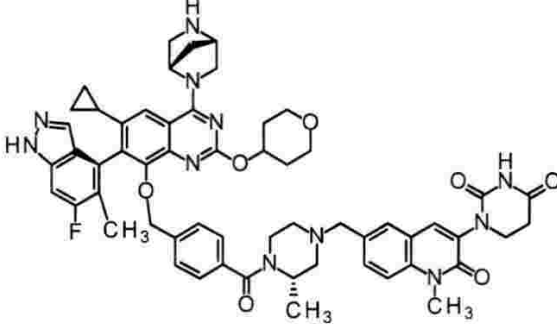
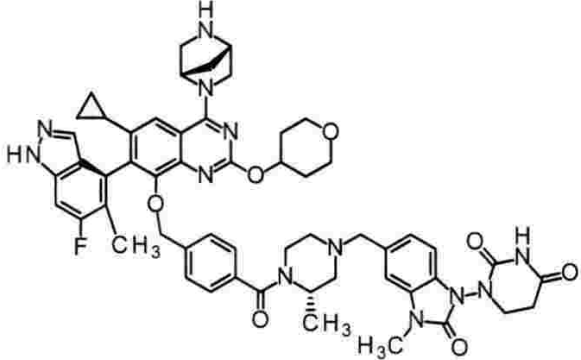
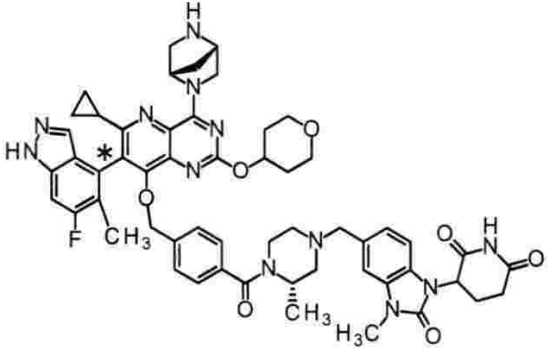
20

30

40

50

【表 7 - 1 6】

Ex	Str
45	
46	
47	
48	

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 7】

Ex	Str
49	<p>$n \text{H}_3\text{PO}_4$</p>
50	<p>$n \text{H}_3\text{PO}_4$</p>

【 0 3 5 2】

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

Ex	Syn	DAT
1	E5	ESI+: 1003.3
2	E5	ESI-: 1102.5
3	E5	ESI+: 991.8
4	E5	ESI-: 1013.6
5	E5	ESI+: 1029.7
6	E5	ESI+: 991.4
7	E5	ESI+: 1004.7
8	E8	ESI+: 1018.6 NMR (90°C): 0.48-0.68 (4H, m), 1.26 (3H, d), 1.37 (1H, tt), 1.62-1.71 (2H, m), 1.73 (1H, br d), 1.86 (1H, br d), 1.99 (3H, d), 1.99-2.09 (4H, m), 2.13 (1H, dd), 2.61-2.74 (3H, m), 2.80 (1H, br d), 2.83-2.93 (1H, m), 3.04 (1H, dd), 3.09-3.22 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.46 (1H, d), 3.56 (1H, d), 3.69-3.79 (3H, m), 3.82 (2H, dq), 4.12-4.24 (1H, m), 4.16 (1H, dd), 4.81 (1H, d), 5.11 (1H, br s), 5.15 (1H, tt), 5.22-5.30 (2H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.07-7.11 (3H, m), 7.27 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.46 (1H, s), 10.71 (1H, br s), 12.78 (1H, br s)
9	E5	ESI+: 1018.7
10	E10	ESI+: 1006.7 NMR (90°C): 0.48-0.68 (4H, m), 1.12 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.37 (1H, tt), 1.74 (1H, br d), 1.87 (1H, br d), 1.98 (3H, d), 1.98-2.09 (2H, m), 2.12 (1H, dd), 2.60-2.74 (3H, m), 2.80 (1H, br d), 2.83-2.93 (1H, m), 3.05 (1H, dd), 3.10-3.21 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.46 (1H, d), 3.56 (1H, d), 3.65-3.78 (4H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 4.83 (1H, d), 5.12 (1H, s), 5.23-5.30 (2H, m), 6.84 (2H, d), 6.96-7.04 (2H, m), 7.04-7.10 (3H, m), 7.26 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.46 (1H, s), 10.73 (1H, br s), 12.77 (1H, br s)
11	E5	ESI+: 1005.7
12	E12	ESI+: 994.7 NMR (90°C): 0.48-0.68 (4H, m), 1.12 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.34-1.42 (1H, m), 1.92-2.09 (3H, m), 1.97 (3H, d), 2.09-2.22 (2H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 2.80 (1H, br d), 2.83-2.93 (2H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.13-3.23 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.46 (1H, d), 3.56 (1H, d), 3.67-3.77 (2H, m), 4.18 (1H, br s), 4.30-4.39 (2H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 5.12-5.17 (1H, m), 5.22-5.30 (2H, m), 6.43 (1H, s), 6.86 (2H, d), 6.94-7.10 (5H, m), 7.26 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.46 (1H, s), 12.75 (1H, br s)

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

Ex	Syn	DAT
13	E16	ESI+: 989.7
14	E16	ESI+: 936.7
15	E16	ESI+: 1003.6
16	E16	ESI+: 1003.8
17	E5	ESI+: 951.5
18	E5	ESI+: 1008.7
19	E5	ESI+: 1015.8
20	E5	ESI+: 1003.7
21	E5	ESI+: 951.7
22	E5	ESI+: 1003.6
23	E5	ESI+: 989.6
24	E5	ESI+: 1005.5
25	E5	ESI+: 1017.6
26	E5	ESI+: 981.5
27	E5	ESI+: 1003.7
28	E5	ESI-: 963.6
29	E29	ESI+: 1005.7 NMR (90°C): 0.49-0.68 (4H, m), 1.10 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.39 (1H, tt), 1.73 (1H, br d), 1.90 (1H, br d), 1.96-2.09 (2H, m), 1.99 (3H, d), 2.12 (1H, dd), 2.61-2.74 (3H, m), 2.80 (1H, br d), 2.83-2.93 (1H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.23 (1H, d), 3.26 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.38-3.43 (1H, m), 3.46 (1H, d), 3.56 (1H, d), 3.63-3.77 (3H, m), 4.00 (1H, dd), 4.18 (1H, br s), 4.26 (1H, dd), 4.31-4.36 (1H, m), 4.50 (1H, br s), 4.81 (1H, d), 5.24-5.31 (2H, m), 6.08 (1H, s), 6.84 (2H, d), 6.96-7.04 (2H, m), 7.05-7.10 (3H, m), 7.26 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.43 (1H, d), 10.77 (1H, br s), 12.74 (1H, br s)
30	E5	ESI+: 1017.7
31	E5	ESI+: 1006.5
32	E5	ESI+: 1006.5
33	E33	ESI+: 1003.6
34	E34	ESI+: 989.7
35	E5	ESI+: 1008.7
36	E5	ESI+: 1004.6
37	E5	ESI+: 1018.7
38	E5	ESI+: 1006.6
39	E5	ESI+: 995.8
40	E10	ESI+: 1018.6

10

20

30

40

【表 8 - 3】

Ex	Syn	DAT
41	E10	ESI+: 1004.6
42	E5	ESI+: 1017.7
43	E5	ESI+: 995.6
44	E5	ESI+: 994.7

50

【表 8 - 4】

Ex	Syn	DAT
45	E5	ESI+: 994.6
46	E5	ESI+: 1030.8
47	E5	ESI+: 1019.8
48	E5	ESI+: 1019.5
49	E49	ESI+: 1018.5
50	E50	ESI+: 1006.5

10

【0353】

また、本発明に包含される式(I)の具体的化合物の例として、下記構造のいずれかを有する化合物を示す。これらの化合物は、上記に示した代表的な製造方法、製造例及び実施例の製造法、又はこれらの製造法の組み合わせ、若しくは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

さらに、これらの化合物は、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、及び/又はG12D変異KRAS阻害剤として有用であることが期待され、医薬組成物、例えば膵臓癌の治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

【0354】

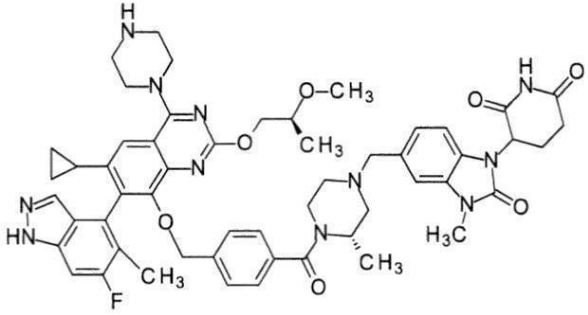
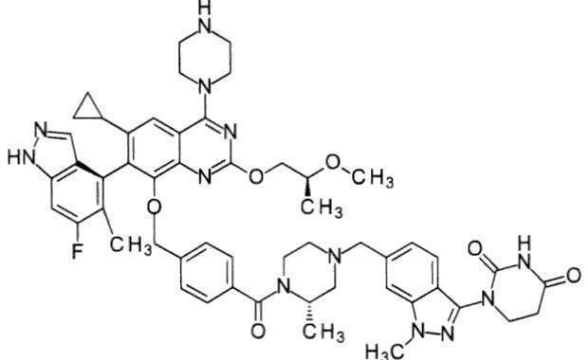
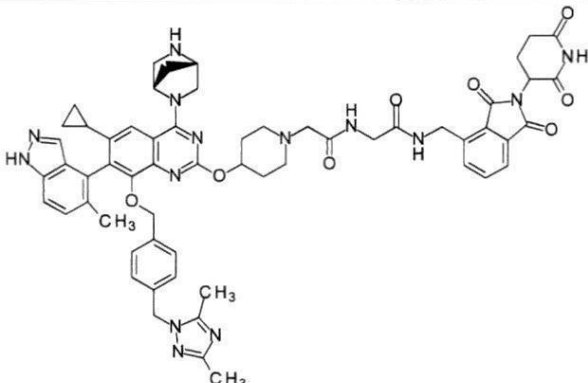
20

30

40

50

【表 9 - 1】

No.	Str
AA1	
AA2	
AA3	

10

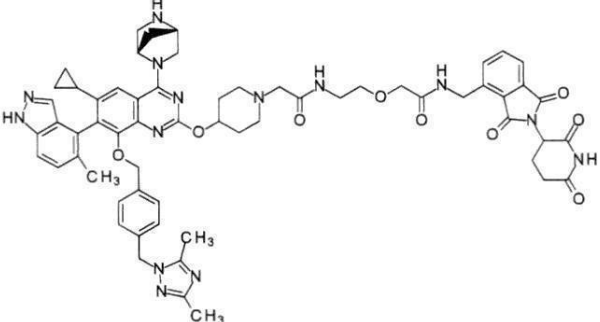
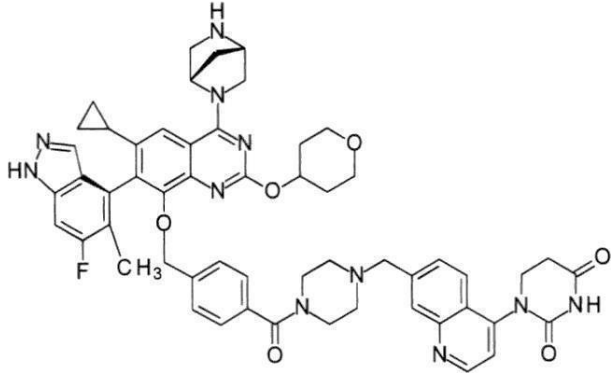
20

30

40

50

【表 9 - 2】

No.	Str
AA4	
AA5	

10

20

【産業上の利用可能性】

【0355】

本発明化合物又はその塩は、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用に優れ、及び/又はG12D変異KRAS阻害剤として有用であり、医薬組成物、例えば膵臓癌の治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

30

40

50

【要約】

膵臓癌の治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

本発明者らは、膵臓癌治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物について検討し、式(I)に示す複素環化合物が優れたG12D変異KRASタンパクの分解を誘導する作用、及び/又はG12D変異KRAS阻害活性を有し、膵臓癌の治療剤として使用し得ることを知見して、本発明を完成した。本発明の複素環化合物又はその塩は、膵臓癌の治療剤として使用しうる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/08	

- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 石岡 裕貴
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 河南 英次
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 川口 賢一
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 高 橋 史江
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 上久保 隆
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 今泉 智禎
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 森川 貴裕
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 濱口 壽雄
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 倉本 和幸
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 井波 寛
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 長島 建之
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
 (72)発明者 稲村 耕平
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

国際公開第2019/195609 (WO, A2)
 国際公開第2021/051034 (WO, A1)
 米国特許出願公開第2018/0015087 (US, A1)
 国際公開第2017/172979 (WO, A1)
 国際公開第2015/160845 (WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K 3 1 /
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)