(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7397452号
(P7397452)

(45)発行日　令和5年12月13日(2023.12.13)

(24)登録日　令和5年12月5日(2023.12.5)

(51)国際特許分類

C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	CSP
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111
A61K 31/454 (2006.01)	A61K	31/454	
A61K 31/4545(2006.01)	A61K	31/4545	

請求項の数　22　（全133頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-565480(P2022-565480)
(86)(22)出願日　令和3年11月29日(2021.11.29)
(86)国際出願番号　PCT/JP2021/043540
(87)国際公開番号　WO2022/114164
(87)国際公開日　令和4年6月2日(2022.6.2)
審査請求日　令和5年10月13日(2023.10.13)
(31)優先権主張番号　特願2020-197899(P2020-197899)
(32)優先日　令和2年11月30日(2020.11.30)
(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
(73)特許権者　592086318
壽製薬株式会社
長野県埴科郡坂城町大字坂城６３５１番地
(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

最終頁に続く

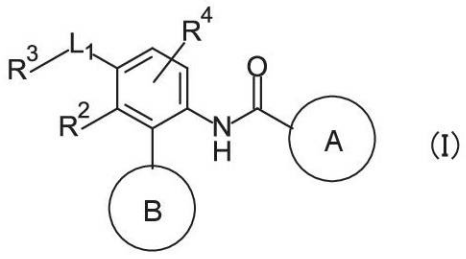
(54)【発明の名称】　ヘテロアリールカルボキシアミド化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物又はその塩

【化１】

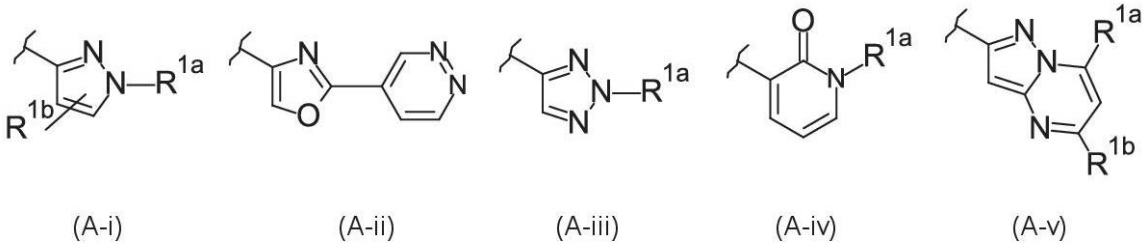


(I)

（式中、

Aは、下記式（A-i）、（A-ii）、（A-iii）、（A-iv）、又は、（A-v）であり、

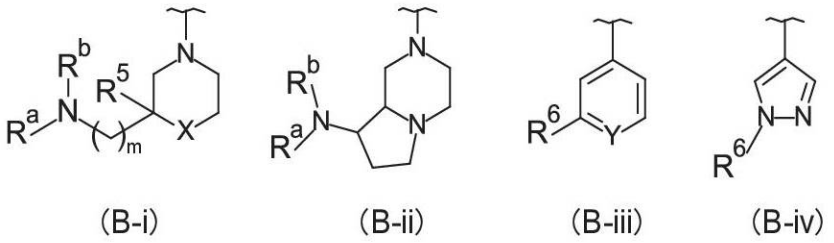
【化２】



(A-i) (A-ii) (A-iii) (A-iv) (A-v)

Bは、下記式（B-i）、（B-ii）、（B-iii）、又は、（B-iv）であり、

【化３】



(B-i) (B-ii) (B-iii) (B-iv)

ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i)であり、
R^{1a}は、ピリダジニル、又は、ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、
R^{1b}は、H又はC_{1-6}アルキルであり、
R^2は、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、ハロゲノC_{1-6}アルキル、ハロゲン、又はフェニルであり、
R^3は、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、iii) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいピリジル、又は、iv)酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５～６員部分不飽和ヘテロ環であり、
R^4は、H又はFであり、
R^5は、H又はFであり、
R^6は、-L_2-$(CH_2)_2NR^aR^b$、又は、 ピペリジニルであり、
L_1は、結合、O、又は、NHであり、
L_2は、結合、O、又は、CH_2であり、
Xは、CH_2又はN-メチルであり、
Yは、CH又はNであり、
R^aは、H又はメチルであり、
R^bは、H、メチル、エチル、シクロプロピル、又は、-$(CH_2)_2O$-CH_3であり、
mは１、２、又は３である）。

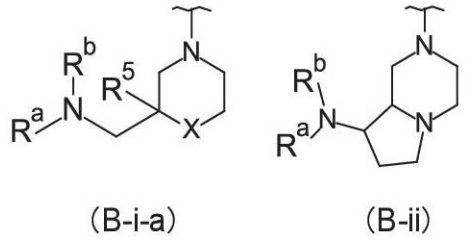
【請求項２】

R^2が、ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は、ハロゲンであり、R^3が、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルであり、L_1が、結合、又は、Oである、請求項１に記載の化合物またはその塩。

【請求項３】

Bが、下記式（B-i-a）、又は、（B-ii）であり、

【化４】



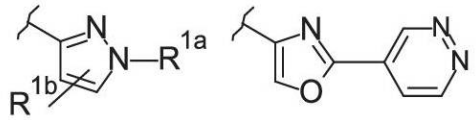
(B-i-a)　　(B-ii)

ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i-a)である、請求項２に記載の化合物又はその塩。

【請求項４】

Aが、下記式（A-i）、又は、（A-ii）である、請求項３に記載の化合物又はその塩。

【化５】



(A-i)　　(A-ii)

【請求項５】

R^3が、C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、C_{3-5}シクロアルキルであり、R^bが、H、又は、メチルである、請求項４に記載の化合物又はその塩。

【請求項６】

N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-4-(2-クロロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-3-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-[4-シクロペンチル-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(8R,8aS)-8-アミノヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド、及び、

N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピ

ペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、
からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物又はその塩。
【請求項７】
N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、
N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、
N-[4-シクロペンチル-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、
N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、及び、
N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、
からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物又はその塩。
【請求項８】
請求項１に記載の化合物又はその塩と１以上の製薬学的に許容される賦形剤とを含有する医薬組成物。
【請求項９】
免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物である請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物を製造するための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。
【請求項１１】
免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療に使用するための請求項１に記載の化合物又はその塩。
【請求項１２】
請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物又はその塩を含有するDGKζ阻害剤。
【請求項１３】
N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド又はその塩。
【請求項１４】
N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩。
【請求項１５】
N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド又はその塩。
【請求項１６】
N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩。
【請求項１７】

N-[4-シクロペンチル-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド又はその塩。

【請求項１８】

N-[4-シクロペンチル-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩。

【請求項１９】

N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド又はその塩。

【請求項２０】

N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩。

【請求項２１】

N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド又はその塩。

【請求項２２】

N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は医薬組成物、ジアシルグリセロールキナーゼζ(DGKzeta)阻害剤として有用であり、例えば、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがん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ヘテロアリールカルボキシアミド化合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

がん免疫療法は、従来の外科的治療、放射線療法、がん薬物療法（化学療法や分子標的薬）に続く4本目の柱となるがんの治療法として注目されている。その道を切り開いたのが抗細胞傷害性Tリンパ球抗原(CTLA)-4抗体（Ipilimumab）、抗PD-1抗体（Nivolumab、Pembrolizumab）であり、CTLA-4とPD-1は免疫チェックポイント分子と呼ばれ、「抑制シグナルを入れることができる補助刺激分子」として機能する。現在、抗PD-1抗体はメラノーマや非小細胞肺がんをはじめとして多くのがんで臨床での有効性が証明されており、適応拡大が進んでいる。また近年、CTLA-4やPD-1以外のチェックポイント分子を標的とした抗体の開発が世界中で活発化している。

DGKは、ジアシルグリセロール（DAG）をリン酸化してホスファチジン酸（PA）に変換する酵素である。哺乳類においては10種類のアイソフォームがあり、構造上の特徴から5つに大別される。I型（α、β、γ）、II型（δ、η、κ）、III型（ε）、IV型（ζ、ι）、V型（θ）である。すべてのアイソフォームはC末端側に相同性の高い触媒ドメインを持ち、分子内にプロテインキナーゼC（PKC）と相同性のあるC1ドメインを持つ。C1ドメインはホルボールエステル/DAGが結合するドメインであると考えれられている（Int. J. Mol. Sci. 2013, 14: 6649-6673）。

T細胞においては、抗原刺激により活性化したホスホリパーゼCγ1（PLCγ1）がホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸（PIP2）からDAGとイノシトール三リン酸（IP3）

を生成する。生成したDAGはRAS、NF-κB、AKTパスウェイを含む複数の下流シグナルを活性化し、T細胞活性化へと導く。一方、IP3は小胞体からのCa^{2+}放出を介して活性化T細胞核因子(NFAT）シグナルを活性化し、T細胞の活性化だけでなくアナジー(anergy)の誘導にも関与する。T細胞アナジーとは、抗原認識時の共刺激（CD28シグナル）低下もしくは共刺激阻害により陥る不完全な活性化状態であり、再刺激しても不応答な状態となる。

DGKαおよびDGKζは、T細胞内の2つの主要アイソフォームであり、これらのアイソフォームはそれぞれが、抗原刺激下流のDAGシグナルの強度を調節して過剰なT細胞活性化を防いでいる。さらに、DGKα及びDGKζはT細胞アナジーを促進し、T細胞の免疫寛容にも重要な役割を果たしている（J Cell Sci. 2013, 126:2176-2186.、Crit Rev Immunol. 2013, 33:97-118.、Immunol Rev. 2008, 224:249-264）。

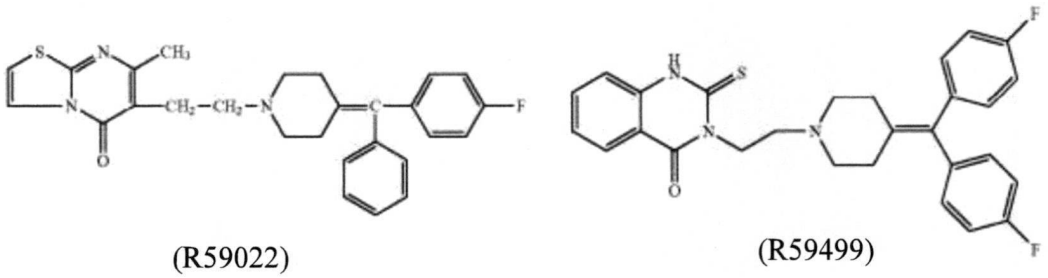
さらに、DGKζを欠損させたT細胞の活性化はPD-1による抑制シグナルに抵抗性を示すこと、及びトランスフォーミング増殖因子(TGF)-βやAdenosine、PGE2などのPD-1非依存的な免疫抑制因子に対しても抵抗性を示すことが報告されている（Cancer Res. 2017, 77:5676-5686.、Front Cell Dev Biol. 2016, 4:108.）。PD-1分子を過剰発現したT細胞は極度に疲弊しており、その状態になると抗PD-1抗体は無効であることが報告されている。またTGF-βなどの免疫抑制因子は抗PD-1療法の耐性機序の一つとして考えられている（Cancer Treatment Reviews 2017, 52: 71-81）。NK細胞においては、活性化受容体刺激によるNK細胞活性化をDGKζが負に制御しており、DGKζKOマウスにおいては主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラスI欠損腫瘍の増殖が抑制されることが報告されている（J Immunol. 2016, 197:934-941）。

したがって、DGKζ阻害剤の創製にあたっては、免疫細胞活性化、とりわけT細胞の活性化を介した抗腫瘍作用が期待される。さらには、抗PD-1抗体療法の奏効率はがん種に依るが概ね30%であることが報告されており（Front Immunol. 2016, 7:550.）、DGKζ阻害剤はそのような抗PD-1抗体療法耐性患者に対しても有用性が期待される。

【０００３】

特許文献１には、R59022及びR59499が、DGK阻害作用を有し、T細胞アナジーを緩和し、免疫応答をアップレギュレーションすることが開示されている。

【化１】

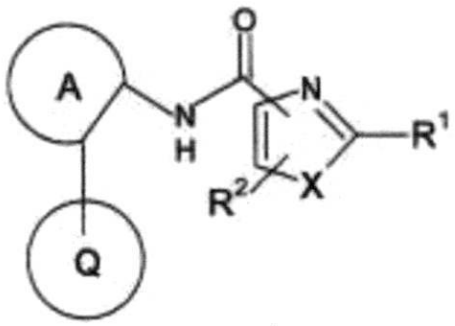


(R59022)　　(R59499)

【０００４】

特許文献２には、下記一般式で表される化合物が、trkA受容体阻害作用を有し、過活動膀胱に伴う頻尿・尿意切迫感等を治療又は予防するために有用であることが開示されている。

【化２】



(A)

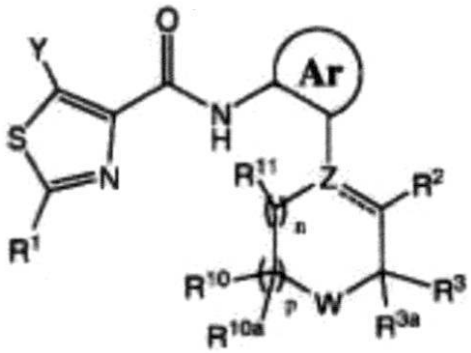
（式中の記号の意味は当該公報参照）

しかしながら、特許文献２にはがんの治療用途について、及び、隣接する４つの連続した置換基を必須の構成要素とするフェニル基からなる本発明化合物についての具体的な開示はない。

【０００５】

特許文献３には、下記一般式で表される化合物が、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)等のプロテインキナーゼ阻害剤として、増殖性疾患等を治療又は予防するために有用であることが開示されている。

【化３】



(B)

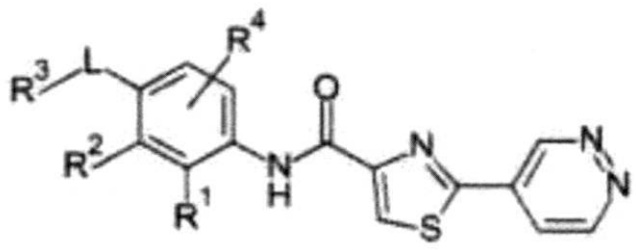
（式中の記号の意味は当該公報参照）

しかしながら、特許文献３にはDGKについて、及び、隣接する４つの連続した置換基を必須の構成要素とするフェニル基からなる本発明化合物についての具体的な開示はない。

【０００６】

特許文献４には、下記一般式で表される化合物が、DGKζ阻害剤として、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療剤として使用しうることが、本願出願人により開示されている。

【化４】



(C)

（式中の記号の意味は当該公報参照）

しかしながら、特許文献４には本発明化合物についての具体的な開示はなく、また、特

許文献４は本願の優先日の後に公開された文献である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【文献】米国特許第7,381,401号明細書

【文献】国際公開第WO2007/123269号

【文献】国際公開第WO2008/054702号

【文献】国際公開第WO2021/132422号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

医薬組成物、例えば、DGKζ阻害剤として有用であり、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがん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化合物を提供する。

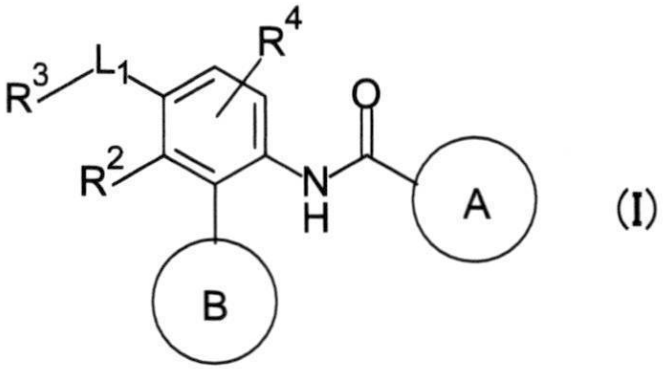
【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明者らは、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの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、一般的に製造が困難とされる隣接する４つの連続した置換基を必須の構成要素とするフェニル基からなる、式（Ｉ）のヘテロアリールカルボキシアミド化合物が、優れたDGKζ阻害活性を有することを知見して本発明を完成した。

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

【化５】

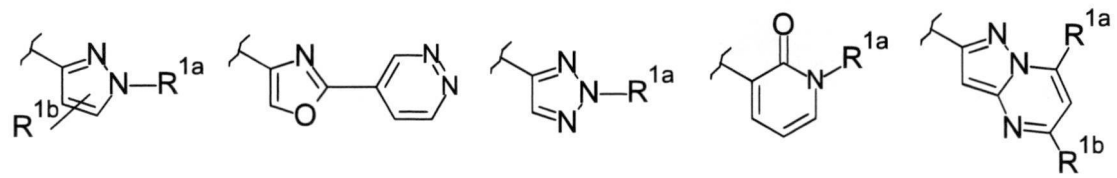


(I)

（式中、

Aは、下記式（A-i）、（A-ii）、（A-iii）、（A-iv）、又は、（A-v）であり、

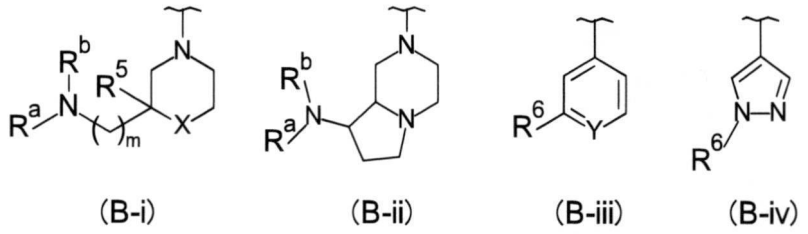
【化６】



(A-i) (A-ii) (A-iii) (A-iv) (A-v)

Bは、下記式（B-i）、（B-ii）、（B-iii）、又は、（B-iv）であり、

【化７】



(B-i) (B-ii) (B-iii) (B-iv)

ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i)であり、
R^{1a}は、ピリダジニル、又は、ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、
R^{1b}は、H又はC_{1-6}アルキルであり、
R^{2}は、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、ハロゲノC_{1-6}アルキル、ハロゲン、又はフェニルであり、
R^{3}は、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、iii) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいピリジル、又は、iv)酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５～６員部分不飽和ヘテロ環であり、
R^{4}は、H又はFであり、
R^{5}は、H又はFであり、
R^{6}は、-L_2-$(CH_2)_2NR^aR^b$、又は、 ピペリジニルであり、
L_1は、結合、O、又は、NHであり、
L_2は、結合、O、又は、CH_2であり、
Xは、CH_2又はN-メチルであり、
Yは、CH又はNであり、
R^aは、H又はメチルであり、
R^bは、H、メチル、エチル、シクロプロピル、又は、-$(CH_2)_2$O-CH_3であり、
mは１、２、又は３である。）

【００１０】

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。

【００１１】

また、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその塩と1以上の製薬学的に許容される賦形剤とを含有する免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの治療用医薬組成物に関する。なお、当該医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物又はその塩を含有する免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療剤、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの治療剤を包含する。

また、本発明は、DGKζ阻害剤である式（Ｉ）の化合物又はその塩、DGKζ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DGKζ阻害剤、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物を製造するための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの治療用医薬組成物を製造するための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療のた

めの式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの治療のための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療に使用するための式（Ｉ）の化合物又はその塩、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがん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免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療方法、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

【発明の効果】

【００１２】

式（Ｉ）の化合物又はその塩は、DGKζ阻害作用を有し、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんの治療剤、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがんの治療剤として使用できる。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中では、下記の用語は特段の記載がない限り、下記で示される意味を有する。下記の定義は、定義された用語を明確にするためのものであり、限定するものではない。ここで使用される用語が具体的に定義されていない場合、当該用語は、当業者に一般的に受け入れらている意味で使用されている。

【００１４】

本明細書において、「C_{1-6}アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が１から６（以後、C_{1-6}と略す）のアルキルである。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-ヘキシル等である。ある態様としては、C_{1-3}アルキルであり、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、メチルであり、ある態様としては、エチルである。

【００１５】

「ハロゲノC_{1-6}アルキル」とは、１個以上のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルである。ある態様としては、１～５個のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルであり、ある態様としては、１～５個のハロゲンで置換されたC_{1-3}アルキルであり、ある態様としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、又は、トリフルオロエチルであり、ある態様としては、ジフルオロエチル又はトリフルオロメチルであり、ある態様としては、ジフルオロエチルであり、ある態様としては、トリフルオロメチルであり、ある態様としては、2,2-ジフルオロエチルである。

【００１６】

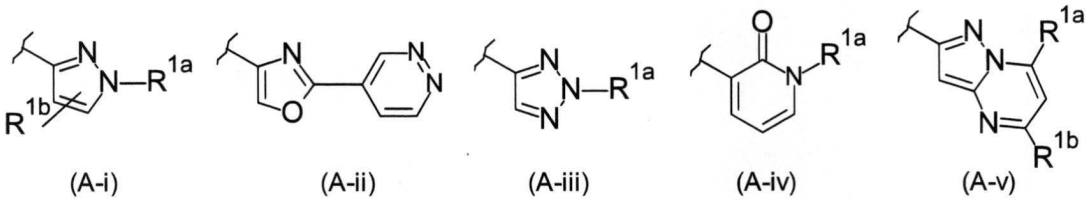
「C_{3-8}シクロアルキル」とは、C_{3-8}の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2,2,1]ヘプチル、ビシクロ[3,1,0]ヘキシル、ビシクロ[3,1,1]ヘプチル、スピロ[2,5]オクチル、等である。ある態様としては、C_{3-5}シクロアルキルである。C_{3-5}シクロアルキルのある態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、又は、シクロペンチルであり、ある態様としては、シクロプロピルであり、ある態様としては、シクロブチルであり、ある態様としてはシクロペンチルである。

【００１７】

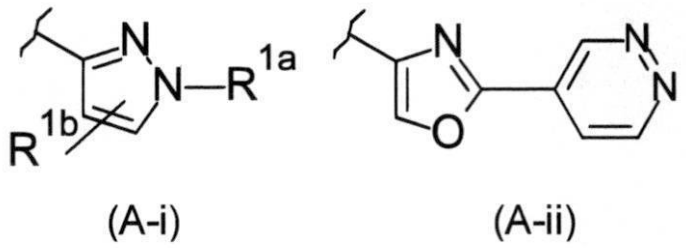
「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、Iであり、ある態様としてはF又はClであり、ある態様としてはFであり、ある態様としてはClである。

【００１８】
「５～６員部分不飽和ヘテロ環」とは、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５～６員の一部に不飽和結合を有する単環ヘテロ環である。環原子である硫黄又は窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。例えば、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、チオピラニル、ジヒドロチオピラニル等である。ある態様としては、テトラヒドロピリジルであり、ある態様としては、ジヒドロフラニルであり、ある態様としては、ジヒドロピラニルである。
【００１９】
「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは、「１個以上の置換基(例えば、以下で定義される置換基)で置換されている」ことを意味する。置換は、当該基において通常水素が存在する位置であれば、どこであってもよい。ある態様としては、「置換されていてもよい」は、「１～５個の置換基で置換されていてもよい」であり、別のある態様としては、「1～３個の置換基で置換されていてもよい」である。なお、複数の置換の場合、それらの置換基は同一であっても、異なっていてもよい。
また、組み合わせが具体的に記載されていなくても、１又は2以上の態様は、別の態様に組み合わせることができる。すなわち、すべての態様は自由に組み合わせることができる。
【００２０】
「免疫細胞活性化」とは、がん細胞の増殖を抑制し、又は、がん細胞の縮小若しくは消滅させる能力（以下、抗腫瘍活性）を有する免疫細胞、特にT細胞を再活性化させること、及び／又は、免疫細胞、特に活性化T細胞数を増加させることを意味する。ある態様としては、DGKζ阻害作用に基づく免疫細胞活性化である。
【００２１】
「免疫細胞活性化に関連するがん」とは、免疫応答性を示すがんであり、ある態様としては、免疫細胞活性化によりがん細胞の増殖が抑制される、又は、がん細胞が縮小若しくは消滅するがんであり、ある態様としては、免疫細胞活性化によりがん細胞の増殖が抑制されるがんであり、ある態様としては、免疫細胞活性化によりがん細胞が縮小若しくは消滅するがんである。また、ある態様としては、DGKζ阻害作用に基づく免疫細胞活性化により、がん細胞の増殖が抑制される、又は、がん細胞が縮小若しくは消滅するがんであり、ある態様としては、DGKζ阻害作用に基づく免疫細胞活性化によりがん細胞の増殖が抑制されるがんであり、ある態様としては、DGKζ阻害作用に基づく免疫細胞活性化によりがん細胞が縮小若しくは消滅するがんである。
本発明が適用され得るがんは特に限定されないが、例えば、小細胞肺がん、頭頸部がん、腎がん，卵巣がん、非小細胞肺がん、ミスマッチ修復欠損大腸がん、尿路上皮がん、メラノーマ、肝細胞癌、胃癌、及び、膀胱がん等が挙げられる。
【００２２】
「抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する」とは、抗PD-1抗体、及び/又は、抗PD-L1抗体療法に耐性を有することを意味する。ある態様としては、抗PD-1抗体、及び、抗PD-L1抗体療法に耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-1抗体療法に耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-L1抗体療法に耐性を有することである。「耐性」には、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体が、はじめから効かない自然耐性(Primary resistance）、又は、治療を続けていくにつれて効かなくなる獲得耐性（Acquired resistance）がある。「抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する」において、ある態様としては、抗PD-1抗体、及び、抗PD-L1抗体療法に自然耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-1抗体、及び、抗PD-L1抗体療法に獲得耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-1抗体療法に自然耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-1抗体療法に獲得耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-L1抗体療法に自然耐性を有することであり、ある態様としては、抗PD-L1抗体療法に獲得耐性を有することである。

【００２３】
「抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがん」とは、抗PD-1抗体、及び/又は,抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんを意味する。ある態様としては、抗PD-1抗体、及び、抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-1抗体療法に耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-1抗体、及び、抗PD-L1抗体療法に自然耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-1抗体、及び、抗PD-L1抗体療法に獲得耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-1抗体療法に自然耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-1抗体療法に獲得耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-L1抗体療法に自然耐性を有するがんであり、ある態様としては、抗PD-L1抗体療法に獲得耐性を有するがんである。
本発明が適用され得るがんは特に限定されないが、例えば、小細胞肺がん、頭頸部がん、腎がん，卵巣がん、非小細胞肺がん、ミスマッチ修復欠損大腸がん、尿路上皮がん、メラノーマ、肝細胞癌、胃癌、及び、膀胱がん等における抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがんが挙げられる。
【００２４】
「抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体」は特に限定されないが、例えば、ニボルマブ（Nivolumab）、ペムブロリズマブ（Pembrolizumab）、アテゾリズマブ（Atezolizumab）、ピディリズマブ（Pidilizumab）、アベルマブ（Avelumab）、及び、デュルバルマブ（Durvalumab）から選択される抗体を挙げることができる。
【００２５】
本発明の式（Ｉ）の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。
（１－１）Aが、下記式（A-i）、（A-ii）、（A-iii）、（A-iv）、又は、（A-v）である化合物又はその塩。
【化８】

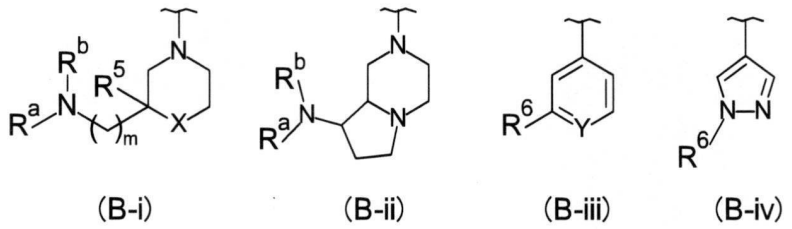


（１－２）Aが、下記式（A-i）、又は、（A-ii）である化合物又はその塩。
【化９】



（２－１）Bが、下記式（B-i）、（B-ii）、（B-iii）、又は、（B-iv）である化合物又はその塩。ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i)である。

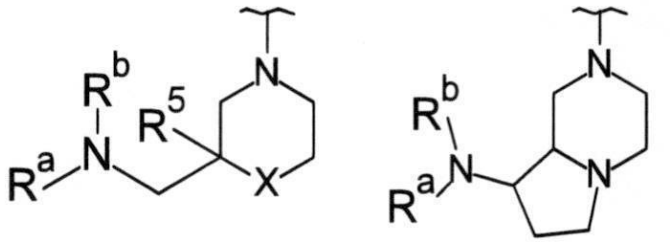
【化１０】



(B-i) (B-ii) (B-iii) (B-iv)

（２－２）Bが、下記式（B-i-a）、又は、（B-ii）である化合物又はその塩。ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i-a)である。

【化１１】



(B-i-a) (B-ii)

（３－１）R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i)である化合物又はその塩。

（３－２）R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i-a)である化合物又はその塩。

（３－３）R^{1a}がハロゲノC_{1-3}アルキルの時、Bは(B-i-a)である化合物又はその塩。

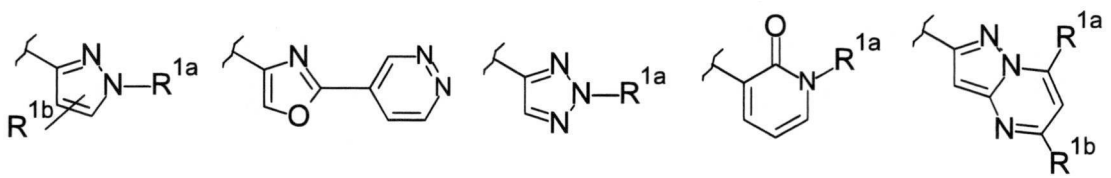
（４）R^{1a}が、ピリダジニル、又は、ハロゲノC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1a}が、ピリダジニル、又は、ハロゲノC_{1-3}アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1a}が、ピリダジニル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、又は、トリフルオロエチルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1a}が、ピリダジニル、又は、2,2-ジフルオロエチルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1a}が、ピリダジニルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1a}が、2,2-ジフルオロエチルである化合物又はその塩。

（５）R^{1b}が、H又はC_{1-6}アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1b}が、H又はC_{1-3}アルキルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1b}が、H又はメチルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1b}が、Hである化合物又はその塩。ある態様として、R^{1b}が、メチルである化合物又はその塩。

（６）R^{2}が、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、ハロゲノC_{1-6}アルキル、ハロゲン、又はフェニルである化合物又はその塩。ある態様として、R^{2}が、ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は、ハロゲンである化合物又はその塩。ある態様として、R^{2}が、ハロゲノC_{1-3}アルキル、F、Cl、又は、Brである化合物又はその塩。ある態様として、R^{2}が、CF_3、F、又は、Clである化合物又はその塩。ある態様として、R^{2}がCF_3である化合物又はその塩。ある態様として、R^{2}がFである化合物又はその塩。ある態様として、R^{2}がClである化合物又はその塩。

（７－１）R^{3}が、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、iii) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲ

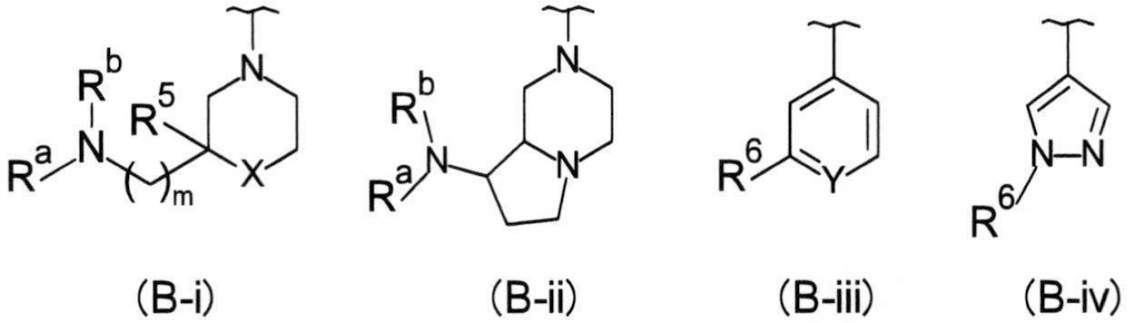
ンからなる群より選択される基で置換されていてもよいピリジル、又は、iv)酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５～６員部分不飽和ヘテロ環である化合物又はその塩。
（７－２）R^3が、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルである化合物又はその塩。
（７－３）R^3が、C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、C_{3-5}シクロアルキルである化合物またはその塩。
（８）R^4が、H又はFである化合物またはその塩。ある態様として、R^4がHである化合物またはその塩。ある態様として、R^4がFである化合物またはその塩。
（９）R^5が、H又はFである化合物またはその塩。ある態様として、R^5がHである化合物またはその塩。ある態様として、R^5がFである化合物またはその塩。
（１０）R^6が、$-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$、又は、 ピペリジニルである化合物またはその塩。ある態様として、R^6が、$-L_2-(CH_2)_2NR^aR^b$である化合物またはその塩。ある態様として、R^6が、ピペリジニルである化合物またはその塩。
（１１）L_1が、結合、O、又は、NHである化合物またはその塩。ある態様として、L_1が、結合、又は、Oである化合物またはその塩。ある態様として、L_1が、結合である化合物またはその塩。ある態様として、L_1が、Oである化合物またはその塩。
（１２）L_2が、結合、O、又は、CH_2である化合物またはその塩。ある態様として、L_2が、O又はCH_2である化合物またはその塩。ある態様として、L_2が、Oである化合物またはその塩。ある態様として、L_2が、CH_2である化合物またはその塩。
（１３）Xが、CH_2又はN-メチルである化合物またはその塩。ある態様として、Xが、CH_2である化合物またはその塩。ある態様として、Xが、N-メチルである化合物またはその塩。
（１４）Yが、CH又はNである化合物またはその塩。ある態様として、Yが、CHである化合物またはその塩。ある態様として、Yが、Nである化合物またはその塩。
（１５）R^aが、H又はメチルである化合物またはその塩。ある態様として、R^aが、Hである化合物またはその塩。ある態様として、R^aが、メチルである化合物またはその塩。
（１６）R^bが、H、メチル、エチル、シクロプロピル、又は、$-(CH_2)_2O-CH_3$である化合物またはその塩。ある態様として、R^bが、H、又は、メチルである化合物又はその塩。ある態様として、R^bがHである化合物又はその塩。ある態様として、R^bがメチルである化合物又はその塩。
（１７）mが、１、２、又は３である化合物又はその塩。ある態様として、mが、１、又は、２である化合物又はその塩。ある態様として、mが、１である化合物又はその塩。
（１８）上記（１－１）～（１７）に記載の態様のうち矛盾しない任意の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。
【００２６】
前記（１８）に記載の組み合わせとして、具体的には、例えば以下の態様が挙げられる。
（１９）Aが、下記式（A-i）、（A-ii）、（A-iii）、（A-iv）、又は、（A-v）であり、
【化１２】



(A-i) (A-ii) (A-iii) (A-iv) (A-v)

Bが、下記式（B-i）、（B-ii）、（B-iii）、又は、（B-iv）であり、

【化１３】



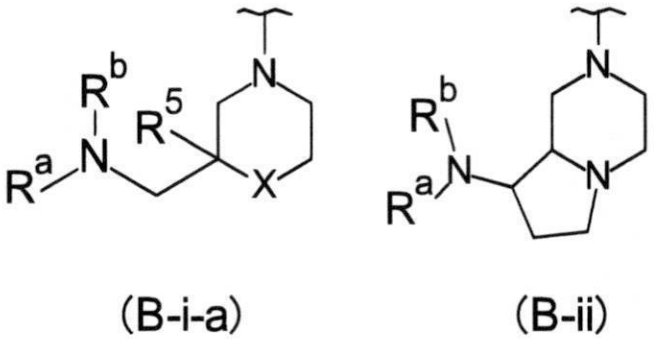
(B-i) (B-ii) (B-iii) (B-iv)

ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i)であり、R^{1a}が、ピリダジニル、又は、ハロゲノC_{1-6}アルキルであり、R^{1b}が、H又はC_{1-6}アルキルであり、R^2が、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、ハロゲノC_{1-6}アルキル、ハロゲン、又はフェニルであり、R^3が、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル、iii) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいピリジル、又は、iv)酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５～６員部分不飽和ヘテロ環であり、R^4が、H又はFであり、R^5が、H又はFであり、R^6が、-L_2-$(CH_2)_2NR^aR^b$、又は、 ピペリジニルであり、L_1が、結合、O、又は、NHであり、L_2が、結合、O、又は、CH_2であり、Xが、CH_2又はN-メチルであり、Yが、CH又はNであり、R^aが、H又はメチルであり、R^bが、H、メチル、エチル、シクロプロピル、又は、-$(CH_2)_2O$-CH_3であり、mが１、２、又は３である化合物又はその塩。

（２０）R^2が、ハロゲノC_{1-6}アルキル、又は、ハロゲンであり、R^3が、i) C_{1-6}アルキル、ハロゲノC_{1-6}アルキル、C_{3-5}シクロアルキル、-O-(C_{1-6}アルキル)、-O-(ハロゲノC_{1-6}アルキル)、シアノ、ニトロ、メタンスルホニル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、ii) C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキルであり、L_1が、結合、又は、Oである（１９）に記載の化合物またはその塩。

（２１）Bが、下記式（B-i-a）、又は、（B-ii）であり、

【化１４】

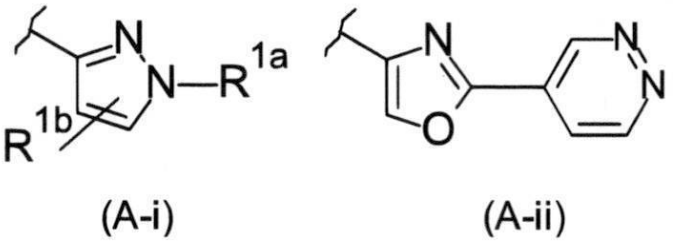


(B-i-a) (B-ii)

ここで、R^{1a}がハロゲノC_{1-6}アルキルの時、Bは(B-i-a)である（２０）に記載の化合物又はその塩。

（２２）Aが、下記式（A-i）、又は、（A-ii）である（２１）に記載の化合物又はその塩。

【化１５】



(A-i) (A-ii)

（２３）R^3が、C_{1-6}アルキル、及び、ハロゲンからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、C_{3-5}シクロアルキルであり、R^bが、H、又は、メチルである（２２）に記載の化合物又はその塩。

【００２７】

本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-4-(2-クロロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-3-クロロ-4-(2-クロロフェノキシ)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-[4-シクロペンチル-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド、

N-{2-[(8R,8aS)-8-アミノヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド、及び、

N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド。

【００２８】

本発明に包含される具体的化合物又はその塩の例として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、

N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、

N-[4-シクロペンチル-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3

-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、
N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩、及び、
N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩。

【００２９】

式（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）の化合物又はその塩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、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式（I）の化合物又はその塩は、不斉中心又は軸不斉を有する場合があり、これに基づくエナンチオマー（光学異性体)が存在しうる。式（I）の化合物又はその塩は、単離された個々の(R)体、(S)体などのエナンチオマー、それらの混合物（ラセミ混合物又はラセミでない混合物を含む）のいずれも包含する。ある態様では、エナンチオマーは、「立体化学的に純粋」である。「立体化学的に純粋」とは、当業者が、実質的に立体化学的に純粋と認識できる程度の純度をいう。別の態様としては、エナンチオマーは、例えば、90% ee（enantiomeric excess）以上、95% ee以上、98% ee以上、99% ee以上の立体化学的純度を持つ化合物である。

【００３０】

また、式（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る。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩等が挙げられる。

【００３１】

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

【００３２】

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

【００３３】

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）の化合物又はその塩を全て包含する。本発明化合物の同位体ラベルに使用される好適な同位体の例としては、水素（^{2}H及び^{3}H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）、リン（^{32}P等）、硫黄（^{35}S等）の同位体が包まれる。

同位体でラベルされた本願発明の化合物、薬物及び／又は基質の組織分布研究等の研究等に使用しうる。例えば、トリチウム（^{3}H）、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（^{2}H）への置換は、代謝安定性が向上することにより治療上有利（例えば、in vivoでの半減期の増加、必要用量の減少、薬物相互作用の減少）な場合がある。
陽電子放出同位体（^{11}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。

【００３４】

本明細書に記載される粉末X線回折パターンは、結晶の同一性認定においては、データの性質上、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、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の誤差が生じうるものであるから、厳密に解されるべきではない。本明細書中、粉末Ｘ線回折パターンにおける回折角（２θ（°））は、当該測定法において通常許容される誤差範囲を考慮して解釈され、ある態様としては±0.2°の誤差範囲を取りうる。また、例えば、賦形剤との混合物の状態で測定した場合、賦形剤由来のピークの近傍に存在しベースラインの傾き上にあるピークでは、見かけ上、ピークが±0.3°の範囲でシフトする場合がありうる。

【００３５】

（製造法）

式（Ｉ）の化合物及びその塩は、その基本構造あるい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、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006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あと、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）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（Ｉ）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）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。

【００３６】

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、DMSO＝ジメチルスルホキシド、EtOAc＝酢酸エチル、EtOH＝エタノール、Hex＝ヘキサン、MeCN＝アセトニトリル、MeOH＝メタノール、THF＝テトラヒドロフラン、DMI＝1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、NMP＝N-メチル-2-ピロリドン、CH_2Cl_2＝ジクロロメタン。
Boc＝tert-ブトキシカルボニル、Ph＝フェニル、tBu＝tert-ブチル、Et＝エチル、Me＝メチル、Ac＝アセチル、Ns＝2-ニトロベンゼンスルホニル。
CDI＝1,1’-カルボニルビス(1H-イミダゾール)、DCC＝N,N’-ジシクロヘキシルカルボジイミド、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、DABCO＝1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、DPPA＝ジフェニルリン酸アジド、HATU＝O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N’,N’-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、HOBt＝1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、KOtBu＝カリウムtert-ブトキシド、NaOtBu＝ナトリウムtert-ブトキシド、NMM＝N-メチルモルホリン、Pd/C＝パラジ

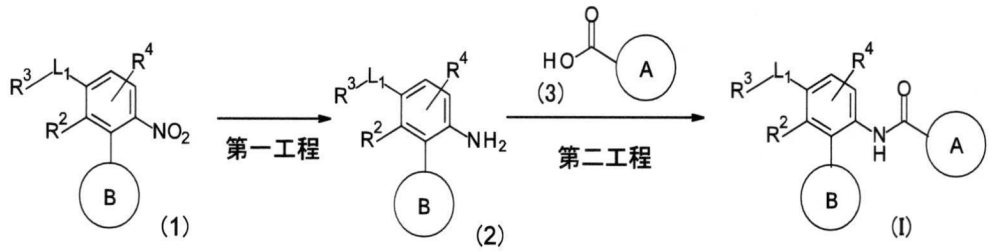
ウム担持炭素、TFA＝トリフルオロ酢酸、TFAA＝無水トリフルオロ酢酸、WSC.HCl＝N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N’-エチルカルボジイミド塩酸塩。

$Pd(PPh_3)_4$＝テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、$PdCl_2(PPh_3)_2$＝ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$＝[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、$Pd_2(dba)_3$＝(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）。

brine＝飽和NaCl水溶液、$MgSO_4$＝無水硫酸マグネシウム、Na_2SO_4＝無水硫酸ナトリウム、$NaHCO_3$＝炭酸水素ナトリウム、NH_4Cl＝塩化アンモニウム、$NaBH(OAc)_3$＝水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム。

【００３７】

【化１６】



【００３８】

（第一工程）

本工程は化合物（１）を還元反応に付すことにより、化合物（２）を得る方法である。

この反応は、MeOH、EtOH、又は1,4-ジオキサン等と水との混合溶媒中、化合物（１）及び金属を酸性条件下、室温から加熱還流下で、1時間～5日間撹拌することにより行うことができる。酸としては、NH_4Cl、AcOH、HCl等が用いられる。金属としては、Fe、Zn、Sn等が用いられる。

また、この反応は、水素雰囲気下、MeOH、EtOH、EtOAc等の反応に不活性な溶媒、及びこれらの混合溶媒中、化合物（１）を金属触媒存在下で、冷却下から加熱下、好ましくは室温で、1時間～5日間撹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、及び水酸化パラジウム担持炭素等のパラジウム触媒、白金担持炭素、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。

【００３９】

（第二工程）

本工程は化合物（２）と化合物（３）とをアミド化反応に付した後、適宜置換基の変換を行うことにより、式（Ｉ）の化合物を得る方法である。

このアミド化反応は、化合物（２）と化合物（３）とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間から5日間撹拌する。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、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、CH_2Cl_2、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、WSC.HCl、DCC、CDI、DPPA、HATU等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。添加剤（例えばHOBt）を用いることが反応に好ましい場合がある。TEA、DIPEA、NMM等の有機塩基、又はK_2CO_3、Na_2CO_3、KOH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（３）を反応性誘導体へ変換した後に化合物（２）と反応させるアミド化反応も用いることができる。化合物（３）の反応性誘導体の例としては、$POCl_3$、$SOCl_2$

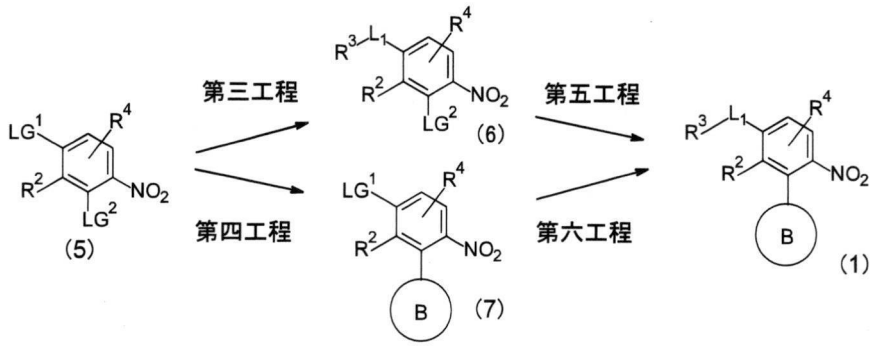
等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、HOBt等と縮合して得られる活性エステル等が挙げられる。この反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱還流下、好ましくは、-20℃～120℃で行うことができる。

当該アミド化反応後、必要に応じて保護基を導入、及び/又は除去した後、適宜置換基の変換を行うことにより、式（Ｉ）の化合物を得ることができる

【００４０】

（原料合成１）

【化１７】



（式中LG^1及びLG^2は脱離基を示す。LG^1及びLG^2はハロゲン等であり、それぞれ異なっていてもよい。）

【００４１】

本製法は原料化合物（１）を製造する方法である。

（第三工程）

本工程はイプソ置換反応により化合物（５）から化合物（６）を製造する方法である。

本反応は、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日間撹拌する。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、CH_2Cl_2、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、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、NMP、EtOAc、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。TEA、DIPEA、NMM、DABCO等の有機塩基、NaH、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3、NaOtBu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。

【００４２】

（第四工程）

本工程は、化合物（５）と有機ホウ素化合物を用いて鈴木カップリング反応により化合物（７）を製造する方法、又は、化合物（５）とアミン化合物を用いてブッフバルト・ハートウィッグ反応（Buchwald-Hartwig reaction）により化合物（７）を製造する方法である。

本反応は、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、通常0.1時間～5日間撹拌する。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、CH_2Cl_2、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、1,4-ジオキサン、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、ブタノール等のアルコール類、DMF、DMSO、MeCN、DMI、水及びこれらの混合物が挙げられる。塩基としては、NaH、K_2CO_3、Na_2CO_3、Cs_2CO_3、K_3PO_4、CsF等の無機塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、Pd(dppf)Cl_2・CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$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(SPhos)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、反応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。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。

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

Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 34, 1348-1350, 1995

また、化合物（７）はイプソ置換反応により化合物（５）とアミン化合物から製造することができる。この場合の反応条件は第三工程と同様である。

【００４３】

（第五工程）

本工程はイプソ置換反応により化合物（６）とアミン化合物から化合物（１）を製造する方法である。

反応条件は第三工程と同様である。

【００４４】

（第六工程）

本工程はイプソ置換反応により化合物（７）から化合物（１）を製造する方法、又は、化合物（７）と有機ホウ素化合物を用いて鈴木カップリング反応により化合物（１）を製造する方法である。

イプソ置換反応の反応条件は第三工程と同様である。また、鈴木カップリング反応の反応条件は第四工程と同様である。

【００４５】

（原料合成２）

【化１８】



（式中P_1はH、又は、保護基を示し、P_2は保護基を示す。）

【００４６】

本製法は前記（原料合成１）に記載の化合物（７）のある態様である原料化合物（７－ｂ）を製造する方法である。

（第七工程）

本工程は、化合物（７－ａ）を酸化した後、化合物（８）との還元的アミノ化反応により化合物（７－ｂ）を製造する方法である。

化合物（７－ａ）の酸化反応は、化合物（７－ａ）と所定の酸化剤とを当量、或いは過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、氷冷下から加熱還流下で、通常0.1時間から5日間撹拌することによって行なわれる。所定の酸化剤としては、特に限定されないが、デス‐マーチンペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)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、CH_2Cl_2、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。

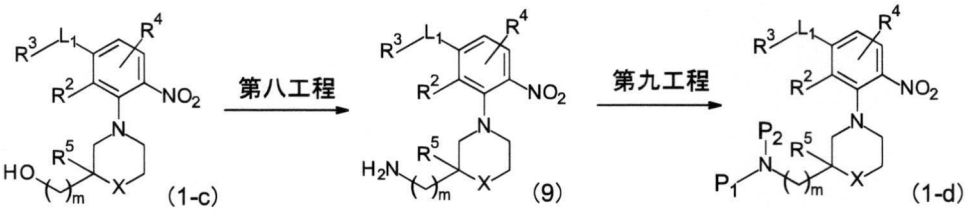
還元的アミノ化反応は、前述の酸化反応により得られたアルデヒド体と化合物（８）とを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、-45℃から加熱還流下、通常0.1時間から5日間撹拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、MeOH、EtOH等のアルコール類、ジエチルエーテ

ル、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。モレキュラーシーブス等の脱水剤、又は酢酸、塩酸、チタニウム（IV）イソプロポキシド錯体等の酸存在下で反応を行うことが好ましい場合がある。

【００４７】

（原料合成３）

【化１９】



（式中P_1はH、又は、保護基を示し、P_2は保護基を示す。）

【００４８】

本製法は前記（原料合成１）に記載の化合物（１）のある態様である原料化合物（１－ｄ）を製造する方法である。

（第八工程）

本工程は、化合物（１－ｃ）に脱離基を導入した後、ガブリエルアミン反応により、化合物（９）を製造する方法である。

この反応では、化合物（１－ｃ）を、MsClやTsCl等のハロゲン化スルホニル化合物、又はメタンスルホン酸無水物やp-トルエンスルホン酸無水物等の酸無水物と、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下で反応させて得られる化合物と、フタルイミドカリウムを、等量或いは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から加熱還流下、好ましくは0℃から120℃において、通常0.1時間から5日間撹拌する。溶媒の例としては、特に限定されないが、トルエン等の芳香族炭化水素類、1,4-ジオキサン等のエーテル類、CH_2Cl_2等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN、及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としては、TEA、DIPEA若しくはNMM等の有機塩基、又はK2CO3、Na2CO3若しくはKOH等の無機塩基等が挙げられる。

上記反応後、反応に不活性な溶媒中、ヒドラジンを用いたフタルイミドの脱保護により、化合物（９）を得ることができる。

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。

Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 919-930, 1968

【００４９】

（第九工程）

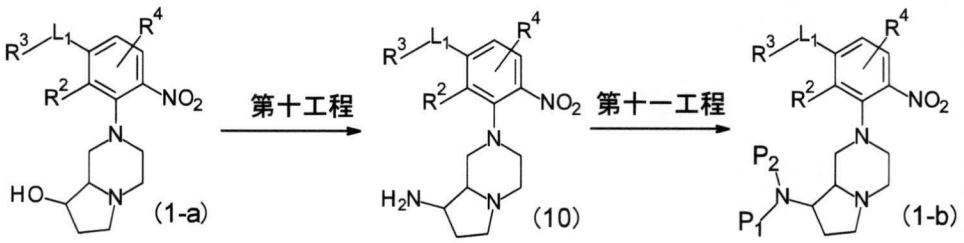
本工程は、化合物（９）から保護基を導入し、化合物（１－ｄ）を製造する方法である。

この反応に用いる保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006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ることができる。

【００５０】

（原料合成４）

【化２０】



（式中P_1はH、又は、保護基を示し、P_2は保護基を示す。）

【００５１】

本製法は前記（原料合成１）に記載の化合物（１）のある態様である化合物（１－b）を製造する方法である。

【００５２】

（第十工程）

本工程は、化合物（１－a）とフタルイミドとの光延反応を行った後、フタルイミド基の脱保護により化合物（１０）を製造する方法である。

化合物（１－a）の光延反応は、化合物（１－a）とフタルイミドを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、公知のジアゾカルボン酸エステル類又はジアゾカルボン酸アミド類、及び、公知のホスフィン類の存在下、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150℃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、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。

上記反応後、反応に不活性な溶媒中、ヒドラジンを用いたフタルイミドの脱保護により、化合物（１０）を得ることができる。

上記の光延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 (1981), 1

【００５３】

（第十一工程）

本工程は、化合物（１０）から保護基を導入し、化合物（１－b）を製造する方法である。

反応条件は第九工程と同様である。

【００５４】

式（Ｉ）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式（Ｉ）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。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種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、あるい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。

【００５５】

式（Ｉ）の化合物の薬理活性は以下の試験、又は、周知の改良試験により確認することができる。なお、本明細書において、被験化合物の用量はフリー体の重量に換算して表示する。また、市販の試薬やキット等を用いる場合には市販品の指示書に従って実施可能である。

【００５６】

試験例１　DGKζ阻害作用の評価

ヒトリコンビナントDGKζ（カルナバイオ社、12-410-20N）に対する被験化合物の阻害作用をADP-Glo^{TM} Kinase Assay（Promega社）にて検出する以下の方法を用いて検討した。

384ウェルプレート（Greiner Bio-one社）へ、Assay buffer（40 mM Tris-HCl pH 7.5、 10 mM $MgCl_2$、1 mM ジチオトレイトール(DTT)、0.1 mg/mL ウシ血清アルブミン(BSA)）に溶解したDGKζ酵素（90ng/mL）を3μL添加し、同じくAssay bufferに希釈した被験化合物を目的の終濃度になるように3μL添加した。室温で15分間静置後、Lipid dilution buffer(40 mM Tris-HCl pH 7.5、0.1 mg/mL BSA、1 mM DTT)に溶解させた基質（150μM 1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol(SIGMA-ALDRICH社)、480μM Phosphatidylserine(Avanti社)、150μM UltraPure-ATP(ADP-Gloに付属)）を3μL添加し、室温で30分間静置して反応させた。その後ADP-Glo Reagentを3μL添加し、室温で40分間静置して酵素反応を停止させた。さらにKinase-Detection Reagent を6μL添加し、室温で30分間静置後、ARVO X3（PerkinElmer社）を用いてLuminescenceを測定した。溶媒処理でのシグナル値を0%阻害、DGKζ酵素無添加でのシグナル値を100%阻害とし、50%阻害濃度（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表１に示す。なお、表中、Exは後記の実施例番号を示す。

【００５７】

【表１】

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	16	34	3.1	67	35	100	60
2	28	35	45	68	24	101	69
3	150	36	55	69	60	102	210
4	170	37	23	70	55	103	46
5	330	38	4.1	71	21	104	37
6	57	39	39	72	62	105	46
7	190	40	5.2	73	43	106	7.5
8	88	41	5.0	74	16	107	220
9	9.3	42	150	75	69	108	8.9
10	93	43	30	76	7.6	109	110
11	35	44	8.6	77	5.6	110	190
12	30	45	12	78	1.3	111	280
13	18	46	3.1	79	7.8	112	52
14	150	47	6.7	80	45	113	21
15	99	48	5.8	81	110	114	37
16	73	49	7.8	82	31	115	7.9
17	190	50	55	83	3.5	116	44
18	130	51	17	84	2.1	117	20
19	960	52	46	85	5.2	118	1.4
20	20	53	29	86	2.9	119	41
21	1100	54	12	87	4.1	120	4.3
22	18	55	12	88	110	121	14
23	63	56	0.89	89	27	122	3.2
24	36	57	0.42	90	4.9	123	4.0
25	73	58	21	91	25	124	3.8
26	19	59	11	92	92	125	1.8
27	37	60	27	93	2.8	126	6.2
28	240	61	46	94	1.4		
29	10	62	6.9	95	3.8		
30	7.7	63	70	96	30		
31	23	64	13	97	12		
32	100	65	22	98	7.5		
33	4.8	66	180	99	33		

【００５８】

試験例２　ヒトT細胞性白血病細胞株Jurkat E6.1におけるIL-2産生作用の評価

Jurkat E6.1細胞（ECACC、88042803）においてT細胞受容体(TCR)刺激（anti-CD3/anti-CD28）によるIL-2産生能に対する被験化合物の作用を評価した。

96 ウェルプレート（Iwaki社）にリン酸緩衝食塩水(PBS)にて希釈した5μg/mL anti-CD3抗体（eBioscience、OKT3 clone）を50μL/wellで添加し、4℃にて12時間以上静置し、anti-CD3抗体コーティング済みのプレートをあらかじめ準備した。実験に使用する際は200μLのPBSで1回洗浄した後、培養メディウム（10% 牛胎児血清（Hyclone社）を含むRPMI1640培地（Sigma-Aldrich社））で10μg/mLの濃度に希釈したanti-CD

28抗体（eBioscience、28.2 clone）を10μL/wellで添加して、TCR刺激用の培養プレートとしてアッセイに用いた。

続いて，目的の終濃度になるように被験化合物とJurkat E6.1細胞を混合し、1ウェルあたり1x10^5細胞となるように、90μL/ウェルずつ播種した（つまり最終的には1x10^5細胞/100μL/ウェルで培養した）。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。

24時間後に培養上清を回収し、AlphaLISA human IL2 Immunoassay Research kit（PerkinElmer社）を用いてIL-2を定量した。IL-2測定にはEnVision 2104-0010及びEnVision 2104-0020（PerkinElmer社）を用いて、Alpha Screenの標準設定条件（励起波長680nmで570nmにおける蛍光強度を測定）で測定した。溶媒処置コントロールのIL-2定量値を1として、被験化合物処置サンプルのIL-2定量値がコントロールの10倍増加した時の被験化合物濃度（EC_{10fold}）をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析を用いて逆推定にて算出した。いくつかの式（Ｉ）の被験化合物の結果を表２に示す。なお、表中、Exは後記の実施例番号を示す。

【００５９】

【表２】

Ex	EC_{10fold} (nM)
1	110
13	340
20	36
29	40
45	8.1
47	72
48	35
80	460
86	24
122	110
123	26
124	410
125	56
126	31

【００６０】

試験例3　マウスメラノーマ細胞株B16-F1を担癌した同系マウスモデルにおける抗腫瘍作用の評価

B16-F1細胞（ATCC、CRL-6323）をPBSで懸濁し、2.0x10^6細胞/mLに調製した細胞

懸濁液を5週齢の雌性マウス（C57BL/6J、日本チャールス・リバー社）皮下に50μLの容量で植え付けた。植え付け5日後、各群間の腫瘍体積がほぼ同等となるよう群分けを行い、被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群および被験化合物投与群各10匹で行い、溶媒群には0.5%メチルセルロース（信越化学株式会社）を、被験化合物投与群には0.5%メチルセルロースに被験化合物を混合して経口投与した。投与は10日間1日1回行い、腫瘍径および体重を1週間に2回測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

[腫瘍体積(mm^3)] = [腫瘍の長径(mm)] x [腫瘍の短径(mm)]^2 x 0.5

被験化合物による腫瘍増殖阻害率(%)は、投与開始直前の溶媒群の腫瘍体積を100%阻害、最終投与翌日の溶媒群の腫瘍体積を0%阻害として算出した。いくつかの式（Ｉ）の被験化合物の結果を表３に示す。なお、表中、Exは後記の実施例番号を示す。

【００６１】

【表３】

Ex	１回投与量（mg/kg）	抗腫瘍作用
1	0.03	35%阻害
13	0.3	36%阻害
20	0.3	33%阻害
29	0.3	41%阻害
45	0.03	30%阻害
47	0.3	42%阻害
48	0.3	40%阻害
80	0.3	31%阻害
86	0.3	31%阻害

【００６２】

上記試験の結果、いくつかの式（Ｉ）の化合物においてDGKζ阻害作用が確認された（試験例１）。また、いくつかの式（Ｉ）の化合物において、ヒトT細胞性白血病細胞株におけるIL-2産生が確認された（試験例２）。さらに、いくつかの式（Ｉ）の化合物において、マウスモデルでの抗腫瘍作用が確認された（試験例３）。特に、試験例３で使用されているB16-F1細胞は抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体が一般的に薬効を示さないと知られている細胞であり、その細胞を担癌したマウスモデルにおいても、いくつかの式（Ｉ）の化合物は抗腫瘍作用を示すことが確認された。従って、式（Ｉ）の化合物は、免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有するがん、特に、抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体療法に耐性を有する免疫細胞活性化に関連するがん等の治療等に使用できる。

【００６３】

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

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、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。

【００６４】

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、散剤、顆粒剤又は丸剤は必要によりワックス、糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。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。

【００６５】

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、例えばエタノール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。

【００６６】

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

【００６７】

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、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、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。

【００６８】

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回であるいは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。

【００６９】

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種またはそれ以上の式（Ｉ）の化合物又はその塩を含有する。

【００７０】

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

【実施例】
【００７１】
以下、実施例に基づき、式（Ｉ）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示す。また、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に限定されるものではなく、式（Ｉ）の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。
【００７２】
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。
【００７３】
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1mol/lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。
【００７４】
本明細書に記載される粉末X線回折結果は、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：1.5418Å、測定回折角範囲（2θ）：2.5～40°の条件で測定したものである。
【００７５】
製造例1
(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (935 mg)を2-ブロモ-1-クロロ-3-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1.0 g), TEA (1.2 g)及びTHF (10 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。水を加え、EtOAcにて3回抽出した。併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、(2R)-4-(2-ブロモ-3-クロロ-6-ニトロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.8 g)を固体として得た。
【００７６】
製造例2
2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.00 g), 2-フルオロフェノール(1.00 mL), 炭酸カリウム(2.88 g)及びNMP (30 mL)の混合物を50℃にて終夜撹拌した。室温まで放冷後、水, EtOAc及びbrineを加え、水層を分離した。水層をEtOAcにて抽出し、併せた有機層を$MgSO_4$にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、2-ブロモ-4-(2-フルオロフェノキシ)-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (3.43 g)を得た。
【００７７】
製造例16
$Pd(dppf)Cl_2・CH_2Cl_2$（0.215 g）を2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン（0.758 g）、{2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル}カルバミン酸tert-ブチル（2.844 g）、炭酸カリウム（0.910 g）、1,4-ジオキサン（20 mL）および水（4 mL）の混合液に加え、アルゴン雰囲気下、110℃にて5時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、水に注ぎ、EtOAcにて抽出した。有機層を分離し、水層をEtOAcにて抽出、併せた有機層をbrineにて洗浄後、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、(2-{[3'-フルオロ-6'-ニトロ-2'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]オキシ}エチル)カルバミン酸tert-ブチル（0.502 g）を得た。
【００７８】
製造例20
tert-ブチルクロロジフェニルシラン（10.0 mL）を(8S)-8-ヒドロキシヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン（3.250 g）、DMF（48 mL）およびイミダゾール（3.972 g）の混合溶液に加え、室温にて23時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、EtOAcにて抽出した。有機層を分離し、水層をEtOAcにて抽出、併せた有機層を水およびbrineにて洗

浄した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/MeOH）にて精製し、低極性物質として(8S,8aS)-8-{[tert-ブチルジ(フェニル)シリル]オキシ}ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン（1.786 g）、及び高極性物質として(8S,8aR)-8-{[tert-ブチルジ(フェニル)シリル]オキシ}ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン（1.164 g）を得た。

【００７９】

製造例21

(8S,8aR)-8-{[tert-ブチルジ(フェニル)シリル]オキシ}ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン（1.164 g）のTHF（10 mL）溶液を水素化アルミニウムリチウム（0.594 g）およびTHF（40 mL）の混合液に加え、加熱還流下にて17時間撹拌した。反応懸濁液を室温まで放冷後、水（0.7 mL）とTHF（7.7 mL）混合液および4N水酸化ナトリウム水溶液（0.7 mL）を加えた後、Na_2SO_4を加え、室温で3時間撹拌した。セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、(8S,8aS)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-オール（0.972 g）を得た。これ以上の精製なしに次工程に用いた。

【００８０】

製造例23

アルゴン雰囲気下、氷冷のもと、水素化ナトリウム(60%オイル分散体, 181 mg)を2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.00 g), シクロペンタノール (380 μL)及びTHF (10 mL)の混合物に加え、室温にて3時間撹拌した。氷冷下、水を加え、EtOAcにて抽出し、brineにて洗浄、$MgSO_4$にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、2-ブロモ-4-(シクロペンチルオキシ)-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (935 mg)を得た。

【００８１】

製造例33

氷冷下、$NaBH(OAc)_3$ (8.74 g)を[(2S)-4-ベンジルピペラジン-2-イル]メタノール二塩酸塩 (5.76 g), 37%ホルムアルデヒド水溶液(3.35 mL), 酢酸ナトリウム (3.38 g)及びTHF (60 mL)の混合物に加え、室温にて6時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を発泡が無くなるまで加え、EtOAcにて抽出した。水層に5M水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルにて2度抽出した。併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下濃縮し、[(2S)-4-ベンジル-1-メチルピペラジン-2-イル]メタノール (4.48 g)を得た。

【００８２】

製造例34

[(2R)-4-ベンジル-1-メチルピペラジン-2-イル]メタノール (5.27 g)、TEA (6.7 mL)およびTHF (100 mL)の溶液を氷-MeOHバスで冷却した後、メタンスルホニルクロリド (1.96 mL)をゆっくり加えた。氷冷下にて1時間撹拌し、40%メチルアミン水溶液 (40 mL)を加えた後、70℃にて3時間撹拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水およびCH_2Cl_2を加え水層を分離した。水層をCH_2Cl_2にて2回抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥した後、減圧下濃縮した。

得られた油状物 (4.95 g)をCH_2Cl_2 (100 mL)に溶解させ、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(11 g)を加えた。室温にて2時間撹拌した。反応混合物にCH_2Cl_2および水を加え、水層を分離した。水層をCH_2Cl_2にて抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アンモニア水/MeOH/クロロホルム)で精製し、{[(2R)-4-ベンジル-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (5.92 g)を得た。

【００８３】

製造例36

{[(2R)-4-ベンジル-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (4.92 g)およびEtOH (100 mL)の溶液に活性炭 (500 mg)を加え、室温にて10分間撹拌した。混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物およびEtOH (100 mL)の溶液に、窒素雰囲気下、10%Pd/C (含水、510 mg)を加えた。反応を

水素雰囲気下、室温で24時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、メチル{[(2R)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.43 g)を得た。

【００８４】

製造例38

Pd(dppf)Cl_2・CH_2Cl_2 (142 mg)を1-ブロモ-3-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500 mg)、2-フルオロフェニルボロン酸(316 mg)、炭酸セシウム(1.13 g)、1,4-ジオキサン(6 mL)及び水 (1.7 mL)の混合物に加え、マイクロウェーブ照射下、120℃にて30分間撹拌した。放冷後、EtOAcにて希釈し、セライトろ過を行い、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、2',3-ジフルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル (403 mg)を得た。

【００８５】

製造例39

メチル{[(2R)-1-メチルピペラジン-2-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (735 mg)、2-ブロモ-4-(2-フルオロフェノキシ)-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.15 g)、炭酸カリウム (627 mg)および1,4-ジオキサン (5.75 mL)の混合物を110℃にて24時間撹拌した。放冷後、反応混合物をEtOAcで希釈した。混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex/EtOAc)で精製し、({(2R)-4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (1.31 g)を得た。

【００８６】

製造例60

氷冷下、1-ブロモ-3-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.07 g)のTHF (21 mL)溶液に、(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.55 g)及びTEA(1.10 mL)を順次加えた。反応混合物を氷冷下、1時間撹拌した後、室温にて64時間撹拌した。反応混合物にEtOAc及び水を加え、水層を分離した。水層をEtOAcにて抽出し、併せた有機層を水及びbrineにて洗浄、Na_2SO_4にて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex/EtOAc)で精製し、(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.27 g)を固体として得た。

【００８７】

製造例75

氷冷下、(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.27 g)のCH_2Cl_2 (15.6 mL)溶液に、Dess-Martin試薬 (2.98 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。氷冷下、10%亜硫酸ナトリウム水溶液及び飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、室温にて30分撹拌した。水層を分離し、水層をCH_2Cl_2にて抽出した。併せた有機層をbrineにて洗浄、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.20 g)を固体として得た。

【００８８】

製造例91

(3S)-3-フルオロ-2-オキソピペリジン-3-カルボン酸(1S,2R,5S)-5-メチル-2-(プロパン-2-イル)シクロヘキシル (2.6 g)のTHF (29 mL)溶液にアルゴン雰囲気下、ボラン-THF錯体(0.91M THF溶液、29 mL)を加え、70℃にて終夜撹拌した。室温まで放冷後、MeOH (30 mL)と2M 塩酸 (30 mL)を加え、60℃にて1時間撹拌した。トルエン共沸により減圧濃縮した。得られた残渣のNMP(52 mL)溶液に2-ブロモ-4-(2-フルオロフェノキシ)-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.3 g)と炭酸カリウム (3 g)を加え、120℃にて終夜撹拌した。2-ブロモ-4-(2-フルオロフェノキシ)-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (730 mg)を加え、120℃にて終夜撹拌した。EtOAcにて希釈し、水及びbrineにて洗浄後、$MgSO_4$にて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、{(3S)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メタノール (1.9 g)を得た。

【００８９】

製造例92

$NaBH(OAc)_3$(1.93 g)を(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.20 g), 2Mメチルアミン/THF溶液(4.56 mL)、酢酸(522 μL)及びCH_2Cl_2(22 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、室温にて1時間撹拌した。水層を分離し、水層をCH_2Cl_2で抽出、併せた有機層をbrineにて洗浄した。Na_2SO_4にて乾燥、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc + クロロホルム/MeOH)にて精製し、(2S)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.91 g)を得た。

【００９０】

製造例108

氷冷下、TFAA (1.08 mL)を(2S)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.91 g), DIPEA (1.97 mL)及びCH_2Cl_2(19.1 mL)の混合物にゆっくりと加え、室温にて2時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を加え、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いてCH_2Cl_2で抽出し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.42 g)を固体として得た。

【００９１】

製造例123

(2R)-4-[2-クロロ-3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロフェニル]-2-ホルミルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (859 mg)、2M メチルアミン/THF溶液 (1.8 mL)、CH_2Cl_2(9 mL)と酢酸 (206 μL)の混合物に$NaBH(OAc)_3$(760 mg)を加え、室温にて2時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いてCH_2Cl_2で抽出し、減圧下、濃縮した。残渣にCH_2Cl_2 (9 mL)とDIPEA (920 μL)を加え、氷冷下、TFAA (506 μL)を加え、室温にて1時間撹拌した。氷冷下、DIPEA (230 μL)とTFAA (126 μL)を加え、室温にて30分間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を加え、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いてジクロロメタンで抽出し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/クロロホルム→Hex/EtOAc)にて精製し、(2R)-4-[2-クロロ-3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロフェニル]-2-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (606 mg)を固体として得た。

【００９２】

製造例125

リン酸カリウム (0.7 g)を水(2 mL)に溶かした水溶液を(2R)-4-[2-ブロモ-3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロフェニル]-2-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.70 g), トリシクロヘキシルホスフィン(96 mg)、シクロプロピルボロン酸(0.28 g)及びトルエン(20 mL)の混合物に加えた。系中をアルゴンに置換後、酢酸パラジウム(49 mg)を加え、110℃にて8時間撹拌した。室温まで放冷後、EtOAcにて希釈、水及びbrineにて洗浄した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、(2R)-4-[2-シクロプロピル-3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロフェニル]-2-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.42 g)を得た。

【００９３】

製造例127

氷冷下、(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (3.33 g)のCH_2Cl_2 (15 mL)溶液に4M HCl/1,4-ジオキサン溶液 (15 mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、{(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-2-イル}メタノール一塩酸塩 (3.1 g)を得た。

【００９４】

製造例144

氷冷下、{(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-2-イル}メタノール一塩酸塩 (2.93 g)とTHF (80 mL)の混合物に酢酸ナトリウム (770 mg)を加え、室温で10分間撹拌した。1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (1.4 g)を加え、室温で10分間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$ (2 g)を加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却後、飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、水とEtOAcで希釈し、二層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex/クロロホルム/EtOAc→クロロホルム/MeOH)で精製し、{(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メタノール (2.65 g)を得た。

【００９５】

製造例150

(2R)-4-[2-クロロ-3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロフェニル]-2-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (603 mg)とCH_2Cl_2(6 mL)の混合物に、氷冷下、4M HCl/1,4-ジオキサン溶液 (4 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮した。残渣にTHF(12 mL)を加え、そこに1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (230 mg)、酢酸ナトリウム (130 mg)及び$NaBH(OAc)_3$ (330 mg)を加え、室温にて1時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、混合溶媒(クロロホルム/MeOH)にて抽出し、有機層を$MgSO_4$にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH)にて精製後、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/EtOAc)にて精製し、N-({(2R)-4-[2-クロロ-3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロフェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (415 mg)を固体として得た。

【００９６】

製造例158

氷冷下、{(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メタノール (2.65 g)とDIPEA (2.4 mL)のCH_2Cl_2 (60 mL)溶液にメタンスルホン酸無水物(1.74 g)を加え、同条件下、1時間撹拌した。メタンスルホン酸無水物 (440 mg)を加え、同条件下にて1時間撹拌した。反応混合物をクロロホルム及び水で希釈し、水層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥した。減圧下濃縮し、メタンスルホン酸{(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル (3.18 g)を得た。

【００９７】

製造例164

フタルイミドカリウム (1.7 g)をメタンスルホン酸{(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル (3.18 g)及びNMP (60 mL)の混合物に加え、50℃にて12時間撹拌した。氷浴下にて、飽和NH_4Cl水溶液、EtOAc及び水を加え、水層ををを分離した。水層をEtOAcにて抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、2-({(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.8 g)を得た。

【００９８】

製造例171

氷冷下、{(3S)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メタノール (1.9 g)のCH_2Cl_2(38 mL)溶液にメタンスルホン酸無水物 (920 mg)とDIPEA (1.1 mL)を加え、1時間撹拌した。水を加え、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いてクロロホルムで抽出し、減圧下、濃縮した。得られた残渣のNMP (19 mL)溶液にフタルイミドカリウム(1.2 g)を加え、60℃にて終夜撹拌した。120℃まで昇温後、2時間撹拌した。フタルイミドカリウム(800 mg)を加え、100℃にて7日間撹拌した。水とbrineを加え、EtOAcにて抽出し、有機層をNa_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、2-({(3S)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.2 g)を固体として得た。

【００９９】

製造例173

アルゴン雰囲気下、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.6 mL）を(8S,8aR)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-オール（0.886 g）、THF（13.5 mL）、安息香酸（0.245 g）およびトリフェニルホスフィン（0.792 g）の混合溶液に加え、室温にて6時間半撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、安息香酸(8R,8aR)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-イルを主に含む混合物（1.648 g）を得た。

【０１００】

製造例174

炭酸カリウム（1.396 g）を安息香酸(8R,8aR)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-イルを主に含む混合物（1.648 g）およびMeOH（20 mL）の混合溶液に加え、室温にて6時間撹拌した。反応混合液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、EtOAcにて抽出した。有機層をbrineにて洗浄し、Na_2SO_4にて乾燥、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、(8R,8aR)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-オール（0.631 g）を固体として得た。

【０１０１】

製造例175

アルゴン雰囲気下、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.62 mL）を(8S,8aS)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-オール（0.922 g）、THF（15 mL）、フタルイミド（0.322 g）およびトリフェニルホスフィン（0.824 g）の混合溶液に加え、室温にて2時間半撹拌した。反応液を水に注ぎ、EtOAcにて抽出した。有機層を分離し、水層をEtOAcにて抽出、併せた有機層をbrineにて洗浄した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、2-{(8R,8aS)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-イル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを主に含む混合物（1.480 g）を得た。

【０１０２】

製造例179

HATU (0.96 g)を1-{(3S)-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メタンアミン (0.70 g), メトキシ酢酸(0.18 g), DIPEA (0.62 mL)及びDMF (10 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。水を加え、EtOAcにて3回抽出した。併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣を

シリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、N-({(3S)-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)-2-メトキシアセトアミド (0.70 g)を得た。

【０１０３】

製造例180

氷冷下、ボランTHF錯体(1M THF溶液, 3 mL)をN-({(3S)-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)-2-メトキシアセトアミド(0.50 g)及びTHF (10 mL)の混合物にゆっくりと加え、室温にて2時間撹拌した。メタノールにて反応を停止させ、減圧下、濃縮し、N-({(3S)-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)-2-メトキシエタン-1-アミン (0.30 g)を得た。これ以上の精製はせずに、次反応に用いた。

【０１０４】

製造例181

2-({(3S)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.2 g)とMeOH (12 mL)の混合物にヒドラジン一水和物 (520 μL)を加え、60℃にて1時間撹拌した。水を加え、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いてクロロホルムで抽出し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH)にて精製し、1-{(3R)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メタンアミン (270 mg)を得た。

【０１０５】

製造例186

1-{(3R)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メタンアミン (270 mg)のDMF (2.7 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (270 mg)とDIPEA (210 μL)を加え、室温にて1時間撹拌した。水を加え、EtOAcにて2回抽出し、併せた有機層をbrineにて洗浄、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、({(3R)-3-フルオロ-1-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル (310 mg)を得た。

【０１０６】

製造例193

ヒドラジン一水和物 (0.8 mL)を2-({(2R)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.8 g)及びMeOH (20 mL)の混合物に加え、60 ℃にて2時間撹拌した。室温まで放冷後、不溶物を濾別し、ろ液を減圧下、濃縮した。残渣とDMF (40 mL)及びDIPEA (1.6 mL)の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (2 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。水及びEtOAcを加え、水層を分離した。水層をEtOAcにて抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、({(2S)-4-[3-(2-クロロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル (1.60 g)を得た。

【０１０７】

製造例201

$NaBH(OAc)_3$(762 mg)をN-({(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-2-イル}メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド一塩酸塩 (1.27 g), 酢酸ナトリウム (295 mg), 1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (536 mg)及びTHF (25.4 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、室温にて10分撹拌した。EtOAc及び水を加え、水層を分離した。水層をEtOAcにて抽出、併せた有機層を水及びbrineにて洗浄した。Na_2SO_4にて乾燥、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、N-({(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)-2,2,2-ト

リフルオロ-N-メチルアセトアミド (1.40 g)を固体として得た。

【０１０８】

製造例210

炭酸カリウム (700 mg)をN-({(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (1.0 g)、MeOH (10 mL)及び水 (3.4 mL)の混合物に加え、50℃にて2時間撹拌した。室温に放冷後、飽和NH_4Cl水溶液を加え、5分間撹拌した。クロロホルムと水を加え、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いて抽出した。Na_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をTHF (10 mL)に溶解させ、二炭酸ジ-tert-ブチル (530 mg)及びTEA (420 μL)を加え、室温にて16時間撹拌した。EtOAc及び水を加え、水層を分離した。水層をEtOAcにて抽出、併せた有機層をbrineで洗浄した。Na_2SO_4で乾燥後、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、({(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (720 mg)を得た。

【０１０９】

製造例211

$Pd(PPh_3)_4$ (110 mg)を({(2R)-4-[3-ブロモ-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (490 mg)、1-シクロペンテニルボロン酸 (130 mg)、炭酸カリウム (260 mg)、1,4-ジオキサン (10 mL)及び水 (1 mL)の混合物に加え、マイクロウェーブ照射下、120℃にて2時間撹拌した。室温に放冷後、EtOAc及び水を加え、5分間撹拌した。水層を分離し、水層をEtOAcにて抽出した。併せた有機層を水及びbrineにて洗浄、Na_2SO_4で乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、({(2R)-4-[3-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (420 mg)を得た。

【０１１０】

製造例214

TFA（15 mL）を4-[3-(シクロブチルオキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾール（2.594 g）およびCH_2Cl_2（30 mL）の混合溶液に加え、室温にて2時間半撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣に飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、CH_2Cl_2にて2度抽出した。併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、4-[3-(シクロブチルオキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール（1.907 g）を固体として得た。

【０１１１】

製造例215

炭酸セシウム（1.254 g）を4-[3-(シクロブチルオキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール（0.840 g）、(3-ブロモプロピル)カルバミン酸tert-ブチル（0.732 g）およびDMF（14 mL）の混合溶液に加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、EtOAcにて2度抽出した。併せた有機層を水およびbrineにて洗浄し、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、(3-{4-[3-(シクロブチルオキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロピル)カルバミン酸tert-ブチル（0.831 g）を固体として得た。

【０１１２】

製造例216

アルゴン雰囲気下、氷冷下、水素化ナトリウム（55%オイル分散体, 0.019 g）を {(8R,8aS)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-イル}カルバミン酸tert-ブチル（0.200 g）およびDMF（2.5 mL）の混合溶液に加え、氷冷下にて40分間撹拌した。反応混合液に氷冷下、ヨウ

化メチル（35 μL）を加え、室温にて17時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、EtOAcにて抽出し、有機層を水およびbrineにて洗浄し、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Hex/EtOAc）にて精製し、{(8R,8aS)-2-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-8-イル}(メチル)カルバミン酸tert-ブチル（0.131 g）を得た。

【０１１３】

製造例222

5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (841 mg)のMeCN (20 mL)溶液に炭酸セシウム (1.78 g)を加え、室温で10分間撹拌した。3,4,6-トリクロロピリダジン (1 g)を加え、室温で8時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/Hex/クロロホルム)で精製し、1-(3,6-ジクロロピリダジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.37 g)を固体として得た。

【０１１４】

製造例225

1-(3,6-ジクロロピリダジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.37 g)のTHF/EtOH (1/1, 30 mL)溶液にTEA (1.3 mL)およびパラジウム-活性炭素エチレンジアミン複合体(3.5-6.5% Pd, 137 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。セライト濾過により不溶物を除去し、濾液を減圧下濃縮して固体を得た。これをクロロホルムと水で希釈後、二層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥した後、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/クロロホルム)で精製し、5-メチル-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (521 mg)を固体として得た。

【０１１５】

製造例228

氷冷下、5-メチル-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (521 mg)及びTHF/EtOH (1/1, 30 mL)の混合物に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)を加え、反応混合物を室温で4時間撹拌した。氷冷下、1 M 塩酸 (10 mL)を加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、析出した固体を濾取、減圧乾燥することで5-メチル-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (395 mg)を固体として得た。

【０１１６】

製造例231

ヨウ化メチル(124 μL)をN-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-N-({(2R)-4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-2-イル}メチル)アセトアミド一塩酸塩(390 mg), DIPEA (342 μL)及びDMF (4 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。EtOAc及び水を加え、水層を分離した。水層をEtOAcにて抽出、併せた有機層を水及びbrineにて洗浄、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc)にて精製し、N-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-N-({(2R)-4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)アセトアミド (143 mg)を得た。

【０１１７】

製造例232

({(2R)-4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (3.41 g)の1,4-ジオキサン (50 mL)溶液に、NH_4Cl (3.36 g)の水(25 mL)溶液を加えた後、氷冷下、亜鉛粉末(4.11 g)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した後、セライトろ過した。ろ液の分液操作を行い、水層をEtOAcにて抽出し、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥した。減圧下濃縮し、({(2R)-4-[6-アミノ-3-(2-フルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸te

rt-ブチル (3.32 g)を得た。

【０１１８】

製造例293

亜鉛粉末 (550 mg)を({(2R)-4-[3-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (420 mg)、NH_4Cl (450 mg)、1,4-ジオキサン (4.2 mL)及び水 (1.7 mL)の混合物に加え、室温にて1時間撹拌した。クロロホルムで希釈し、ISOLUTE (登録商標)フェーズセパレーターを用いて水層を分離した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をMeOH (8.4 mL)に溶解させ、10% Pd/C (50%含水, 180 mg)を加え、水素雰囲気下(3気圧)、室温にて8時間撹拌した。不溶物をセライトろ過により除去した後、減圧下、濃縮した。残渣をMeOH (8.4 mL)に溶解させ、10% Pd/C (50%含水, 360 mg)を加え、水素雰囲気下(3気圧)、室温にて48時間撹拌した。不溶物をセライトろ過により除去した後、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH)で精製し、({(2R)-4-[6-アミノ-3-シクロペンチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (320 mg)を固体として得た。

【０１１９】

製造例294

({(2R)-4-[6-アミノ-3-(2-フルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (3.22 g)、1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.43 g)、DIPEA (3.3 mL)及びDMF (50 mL)の混合物にHATU (3.58 g)を加えた。反応混合物を50℃にて12時間撹拌した。室温まで放冷後、反応混合物にクロロホルム及び水を加え、水層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/MeOH)で精製し、({(2R)-4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-{[1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (4.35 g)を得た。

【０１２０】

製造例403

炭酸カリウム(0.24 g)を水(2 mL)に溶かした水溶液をN-{3-クロロ-2-[(3R)-3-({[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル](トリフルオロアセチル)アミノ}メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (0.27 g)及びMeOH (10 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。減圧下、濃縮し、EtOAcにて希釈、水にて3回洗浄した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/MeOH)にて精製し、N-{3-クロロ-2-[(3S)-3-({[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]アミノ}メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (0.16 g)を固体として得た。

【０１２１】

製造例404

TFA（1 mL）を(2R)-2-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}-4-[3-フェノキシ-6-{[2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボニル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.414 g）およびCH_2Cl_2（2 mL）の混合溶液に加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を減圧下、濃縮し、残渣に飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、CH_2Cl_2にて抽出した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2/MeOH）にて精製し、N-{2-[(3R)-3-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-イル]-4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド（0.333 g）を得た。

【０１２２】
製造例405
NaBH(OAc)$_3$（0.156 g）をN-{2-[(3R)-3-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-イル]-4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド（0.318 g）、CH_2Cl_2（5 mL）および37%ホルムアルデヒド水溶液（0.2 mL）の混合溶液に加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ、CH_2Cl_2にて抽出した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/MeOH）にて精製し、N-{2-[(3R)-4-メチル-3-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-イル]-4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド（0.287 g）を得た。
【０１２３】
上記に示した製造例の製造方法と同様にして、後記表４に示す化合物を製造した。また、各製造例化合物の構造を後記表４に、各製造例化合物の製造法及び物理化学的データを表５に示す。これらは、上記の製造例の製造方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に製造することができる。
【０１２４】
実施例1
TFA (330 μL)を({(3S)-1-[6-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-3-(2-フルオロフェノキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル (275 mg)及びCH_2Cl_2 (3 mL)の混合物に加え、室温にて16時間撹拌した。減圧下濃縮し、残渣に混合溶媒(クロロホルム/MeOH)及び飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、有機層を分離し、Na_2SO_4にて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH/アンモニア水)にて精製した。得られた物質をEtOAc (3 mL)に溶解させ、4M HCl/EtOAc溶液(500 μL)を加え、室温にて10分撹拌した。減圧下、濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルにて固化及び洗浄後、減圧下乾燥し、N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド一塩酸塩 (210 mg)を固体として得た。
【０１２５】
実施例22
炭酸カリウム (78 mg)をN-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-[(3R)-4-メチル-3-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド (190 mg), 水 (630 μL)及びMeOH (2 mL)の混合物に加え、室温にて2時間撹拌した。水、飽和NH_4Cl水溶液及びクロロホルムを加え、水層を分離した。水層を混合溶媒(クロロホルム/MeOH)にて抽出、併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH/アンモニア水)にて精製した。得られた物質をEtOAc (2 mL)に溶解させ、4M HCl/EtOAc溶液(350 μL)を加え、室温にて10分撹拌した。減圧下、濃縮し、残渣をジエチルエーテルにて洗浄、減圧のもと乾燥し、N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド三塩酸塩 (131 mg)を固体として得た。
【０１２６】
実施例29
氷冷下、TFA (10 mL)を({(2R)-4-[3-(2-フルオロフェノキシ)-6-{[1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチルピペラジン-2-イル}メチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル (4.3 g)及びCH_2Cl_2 (40 mL)の混合物に加え、室温にて4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水、クロロホルム及び$NaHCO_3$を加え塩基性とした。分液ロートで分液操作を行い、水層をクロロホル

ムにて抽出、併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/MeOH/アンモニア水)で精製した。得られたアモルファスをEtOAc/Hexにて洗浄し、N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (2.62 g)を固体として得た。

【０１２７】

実施例86

炭酸カリウム (68 mg)をN-{3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-[(3R)-4-メチル-3-{[メチル(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}ピペラジン-1-イル]フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (159 mg)、MeOH (1.5 mL)及び水 (0.5 mL)の混合物に加え、50℃にて2時間撹拌した。放冷後、飽和NH_4Cl水溶液を加え、混合溶媒(クロロホルム/MeOH)にて抽出し、有機層を$MgSO_4$にて乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/MeOH/アンモニア水)にて精製し、N-[3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (106 mg)を固体として得た。

【０１２８】

実施例109

HATU (17.1 mg)及びDMF (100 μL)を({(3S)-1-[6-アミノ-3-フェノキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル (14.0 mg)、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (7.3 mg)、DIPEA (20.5 μL)及びDMF (600 μL)の混合物に加え、50℃にて終夜撹拌した。放冷後、クロロホルム及び水を加え、有機層を分離し、減圧下濃縮し、残渣をLC-MS (ギ酸水/MeOH)にて精製した。得られた物質をCH_2Cl_2 (250 μL)に溶解させ、4M HCl/1,4-ジオキサン溶液 (250 μL)を加え、室温にて2時間撹拌した。減圧下、濃縮し、残渣に混合溶媒(クロロホルム/MeOH)及び飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、有機層を分離し、減圧下濃縮し、N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (6.9 mg)を得た。

【０１２９】

実施例112

トリフルオロメタンスルホン酸 (1 mL)をN-{3-クロロ-2-[(3S)-3-({[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]アミノ}メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (0.15 g)及びTFA (1 mL)の混合物に加え、室温にて16時間、60℃にて4時間撹拌した。減圧のもと濃縮し、残渣を分取HPLCにて精製し、N-{2-[(3S)-3-(アミノメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]-3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (31 mg)を固体として得た。

【０１３０】

実施例113

$NaBH(OAc)_3$（0.064 g）をN-[4-(シクロブチルオキシ)-2-{2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ピリジン-4-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド（0.110 g）、CH_2Cl_2（2 mL）および37%ホルムアルデヒド水溶液（81 μL）の混合溶液に加え、室温にて15時間撹拌した。反応液を飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ、CH_2Cl_2にて抽出した。有機層を分離し、水層をCH_2Cl_2にて抽出、併せた有機層をNa_2SO_4にて乾燥した。減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2/MeOH）にて精製し、N-[4-(シクロブチルオキシ)-2-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-4-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(ピリダジン-4-イル)-1,3-オキサアゾール-4-カルボキシアミド（0.098 g）を固体として得た。

【０１３１】

実施例122

80℃のもと、N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (5 g)をEtOH (50 mL)に溶解させ、そこにコハク酸 (1.06 g)及び水 (2.5 mL)を加え、室温にて48時間撹拌した。析出物をろ取し、減圧下乾燥し、固体(5.50 g)を得た。得られた固体 (5.45 g)、EtOH (40 mL)及び水 (4 mL)の混合物を70℃にて撹拌し溶液にした後、室温にて24時間撹拌した。析出物をろ取し、減圧下、40℃にて2日間乾燥し、N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3S)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩 (4.36 g)を結晶として得た。

【０１３２】

実施例123

70℃のもと、コハク酸 (34 mg)をN-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (150 mg)及びEtOH (2 mL)の混合物に加え、水 (100μL)を加え、室温にて24時間撹拌した。減圧下、濃縮した。残渣にMeCN (10 mL)を加え、室温にて24時間撹拌した。析出物をろ取し、減圧下、乾燥し、N-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-{(3R)-4-メチル-3-[(メチルアミノ)メチル]ピペラジン-1-イル}-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩 (165 mg)を結晶として得た。

【０１３３】

実施例126

70℃のもと、コハク酸 (22 mg)をN-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド (100 mg)及びEtOH (1 mL)の混合物に加え、水 (50 μL)を加え、室温にて2日間撹拌した。析出固体をろ取し、減圧下乾燥し、N-{2-[(3R)-3-(アミノメチル)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミドモノブタン二酸塩 (77 mg)を結晶として得た。

【０１３４】

上記に示した実施例の製造方法と同様にして、後記表６に示す化合物を製造した。また、各実施例化合物の構造を後記表６に、各実施例化合物の製造法及び物理化学的データを後記表７に示す。これらは、上記の実施例の製造方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に製造することができる。

【０１３５】

また、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

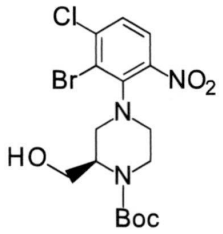
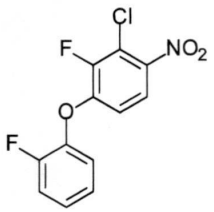
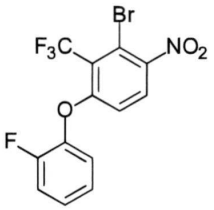
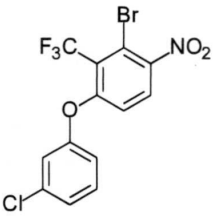
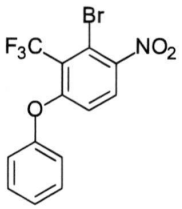
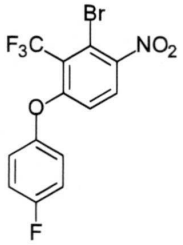
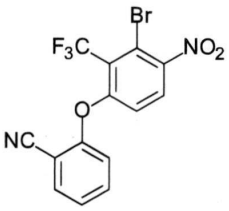
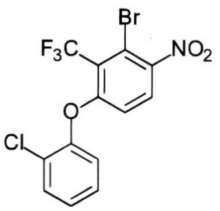
PEx：製造例番号、Ex：実施例番号、PSyn：製造例化合物の製造方法（PSyn欄の番号は、当該化合物が、その番号を製造例番号とする化合物と同様の方法により、対応する原料を用いて製造したことを示す。例えばPSyn欄が１である化合物は製造例１の化合物と同様の方法で製造したことを意味する）、Syn：実施例化合物の製造方法（Syn欄の番号は、当該化合物が、その番号を実施例番号とする化合物と同様の方法により、対応する原料を用いて製造したことを示す。例えばSyn欄が１である化合物は実施例１の化合物と同様の方法で製造したことを意味する）、Str：化学構造式、DAT：物理化学的データ、ESI+:質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合$[M+H]^+$、若しくは$[M+Na]^+$）、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(400 MHz)、若しくはNMR DMSO-d6(500 MHz)：DMSO-d6中の^{1}H-NMRにおけるシグナルのδ値(ppm)、NMR DMSO-d6(400 MHz, 80℃)：DMSO-d6中、80℃加熱下の^{1}H-NMRにおけるシグナルのδ値(ppm)、NMR $CDCl_3$(400 MHz)、若しくはNMR $CDCl_3$(500 MHz)：$CDCl_3$中の^{1}H-NMRにおけるシグナルのδ値(ppm)、s:一重線(スペクトル)、d:二重線(スペクトル)、t:三重線(スペクトル)、m:多重線（スペクトル）、br:幅広線（スペクトル）、dd:二重の二重線(スペクトル)。

【０１３６】

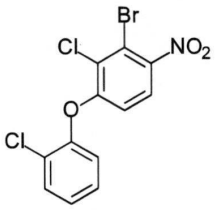
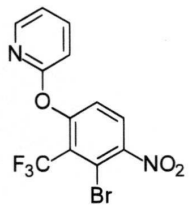
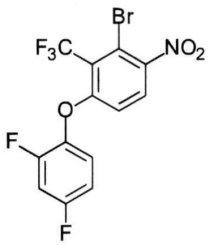
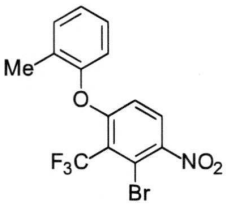
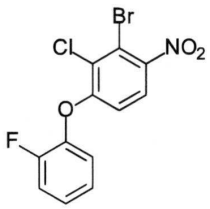
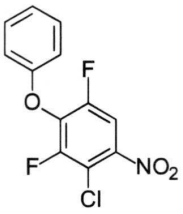
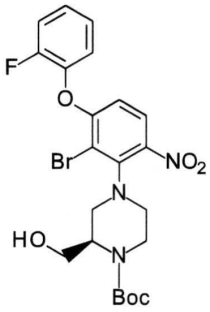
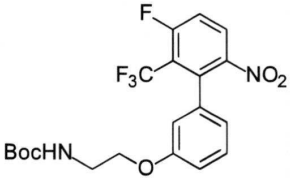
特に断りがない限り、化合物は化学構造式に記載の絶対立体配置を有する光学異性体であることを示す。構造式中のHClは、その化合物が一塩酸塩であることを、2HClはその化合物が二塩酸塩であること、3HClはその化合物が三塩酸塩であることをそれぞれ示す。

【０１３７】

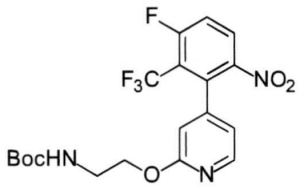
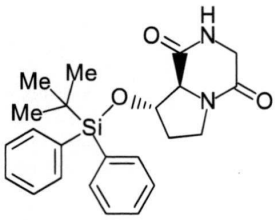
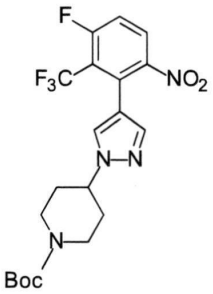
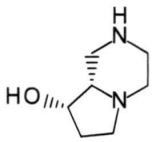
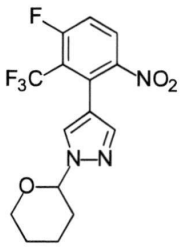
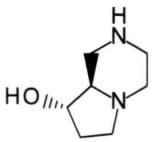
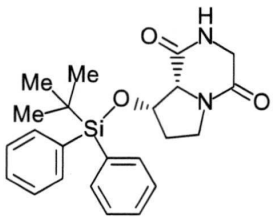
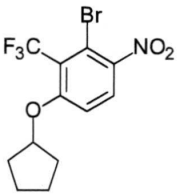
【表４－１】

PEx	Str	PEx	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

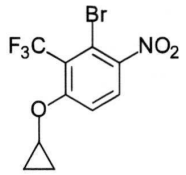
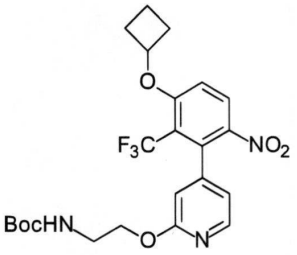
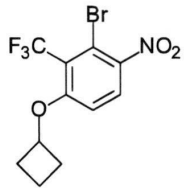
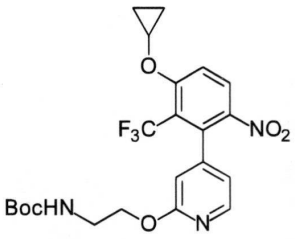
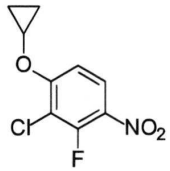
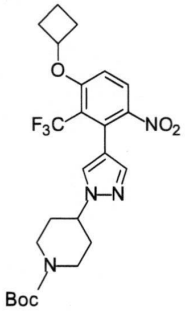
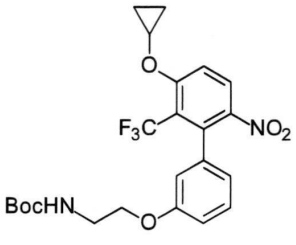
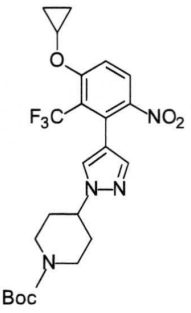
【表４－２】

PEx	Str	PEx	Str
9		13	
10		14	
11		15	
12		16	

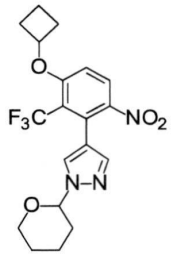
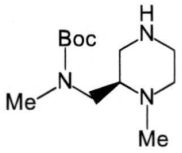
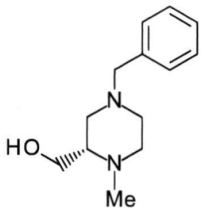
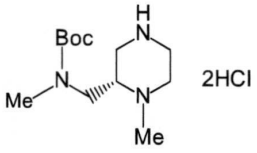
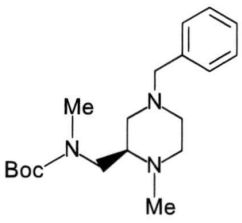
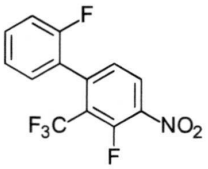
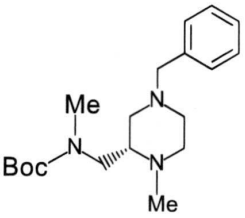
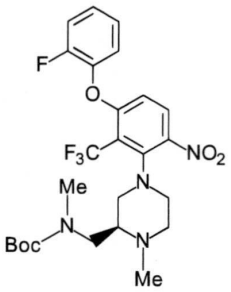
【表４－３】

PEx	Str	PEx	Str
17		20-2	
18		21	
19		22	
20-1		23	

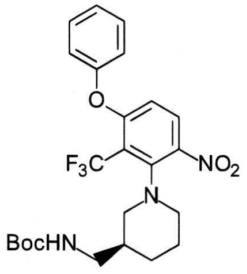
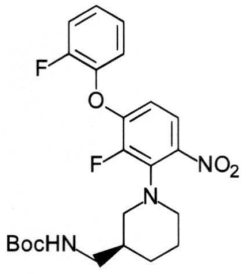
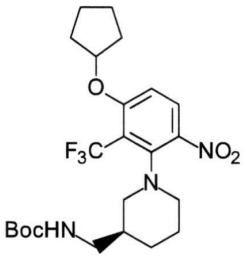
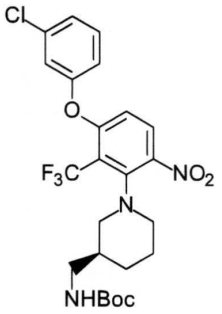
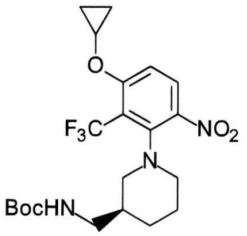
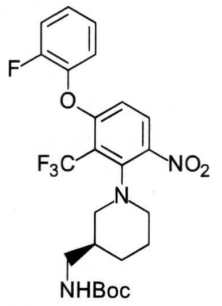
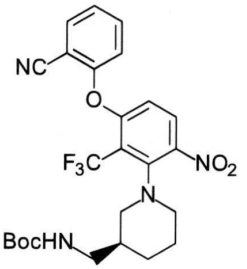
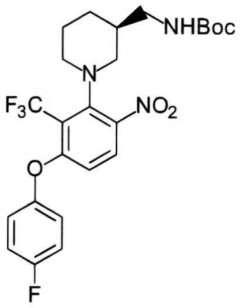
【表４－４】

PEx	Str	PEx	Str
24		28	
25		29	
26		30	
27		31	

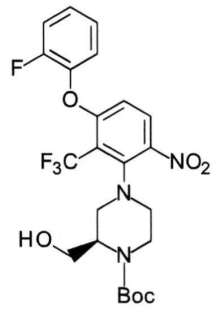
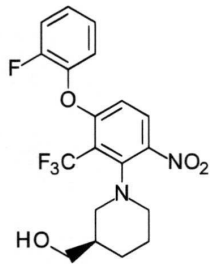
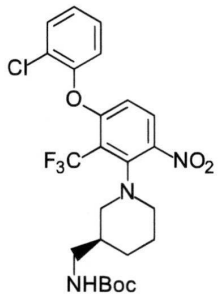
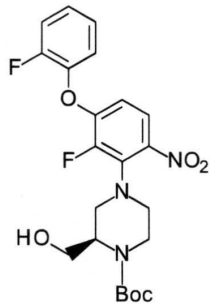
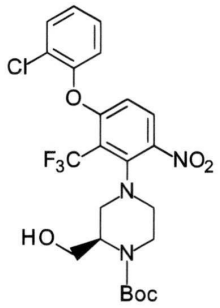
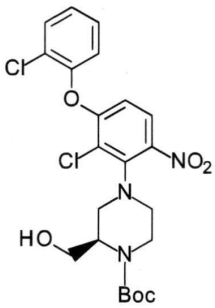
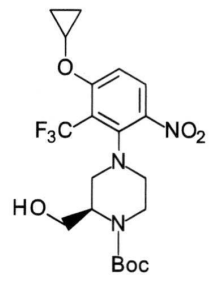
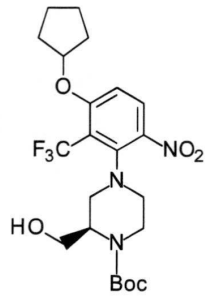
【表４－５】

PEx	Str	PEx	Str
32		36	
33		37	
34		38	
35		39	

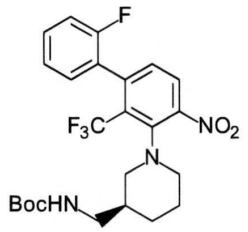
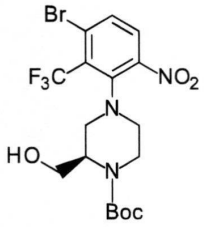
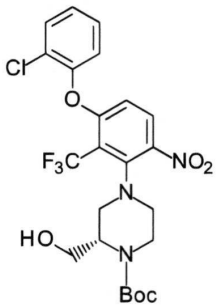
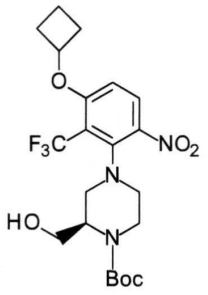
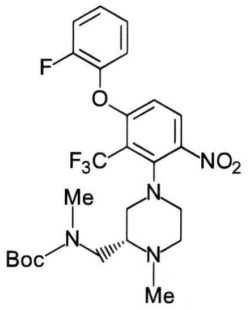
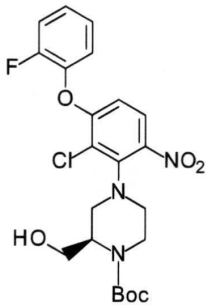
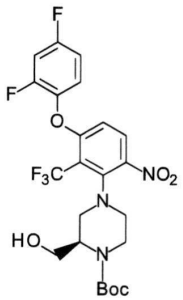
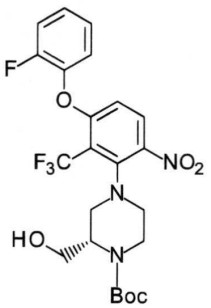
【表４－６】

PEx	Str	PEx	Str
40		44	
41		45	
42		46	
43		47	

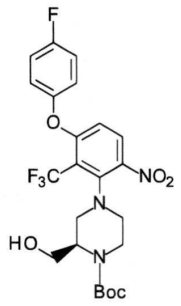
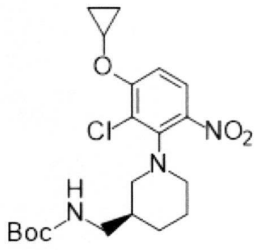
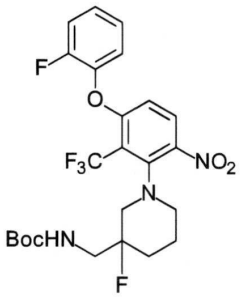
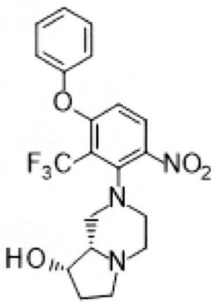
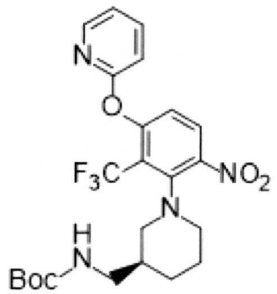
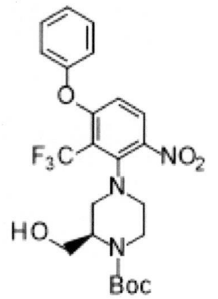
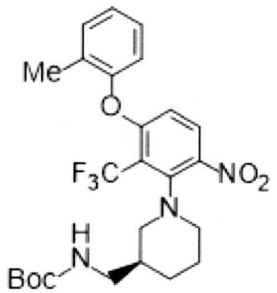
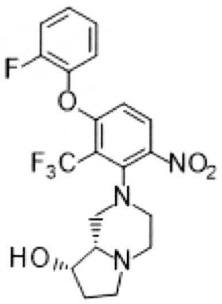
【表４－７】

PEx	Str	PEx	Str
48		52	
49		53	
50		54	
51		55	

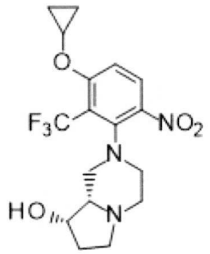
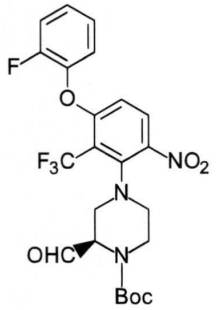
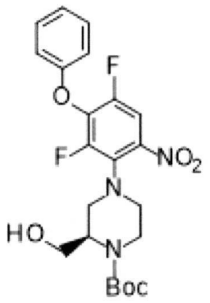
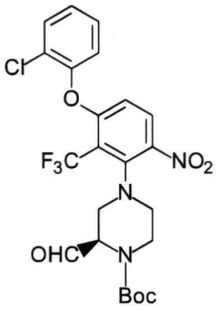
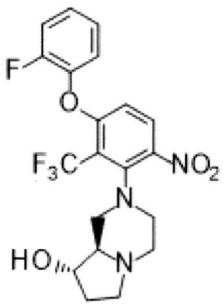
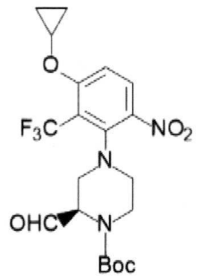
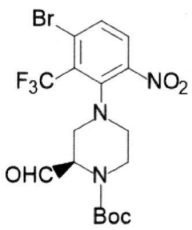
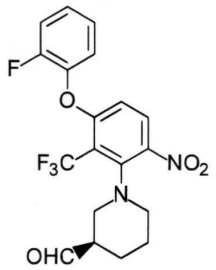
【表４－８】

PEx	Str	PEx	Str
56		60	
57		61	
58		62	
59		63	

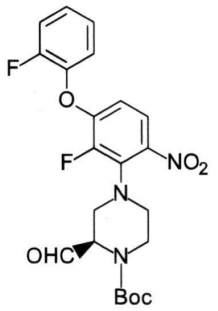
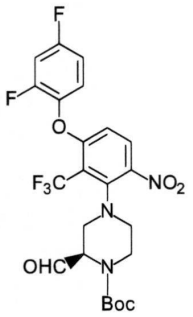
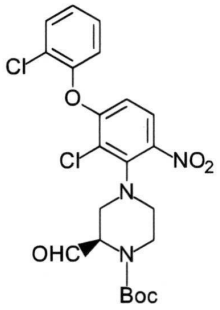
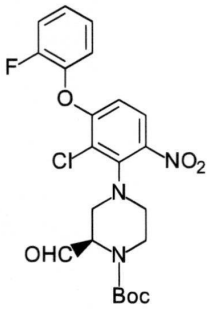
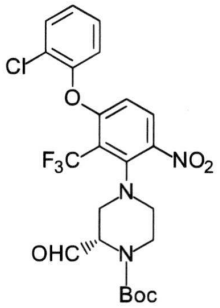
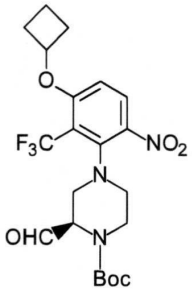
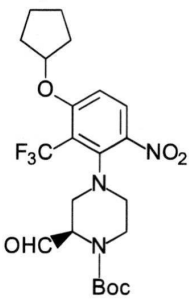
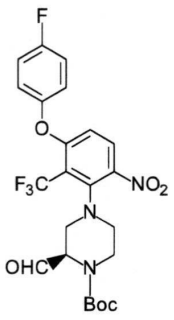
【表４－９】

PEx	Str	PEx	Str
64		68	
65		69	
66		70	
67		71	

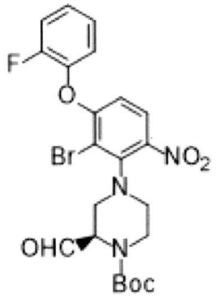
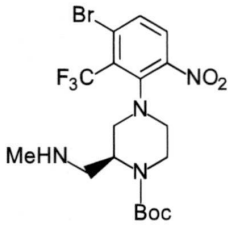
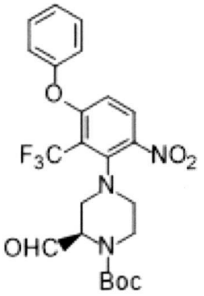
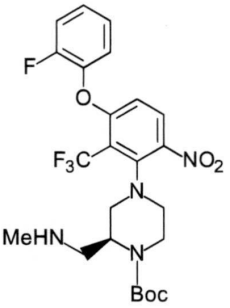
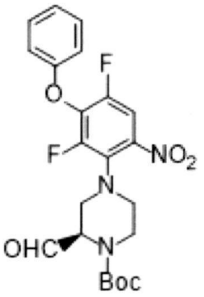
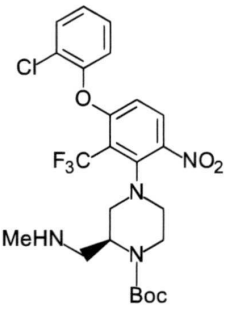
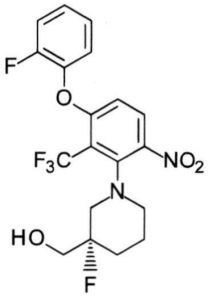
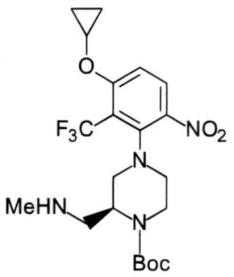
【表４－１０】

PEx	Str	PEx	Str
72		76	
73		77	
74		78	
75		79	

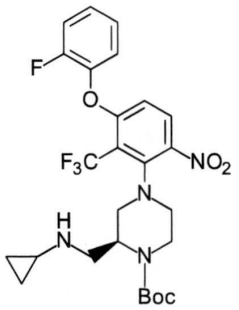
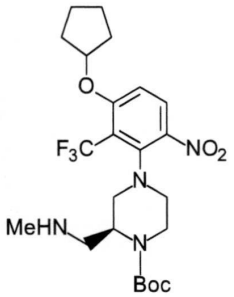
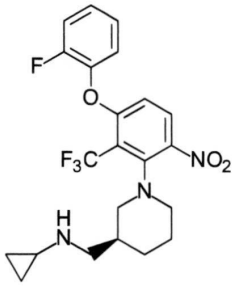
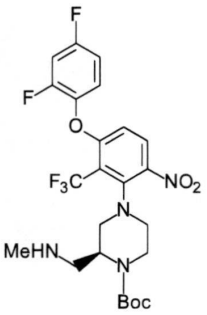
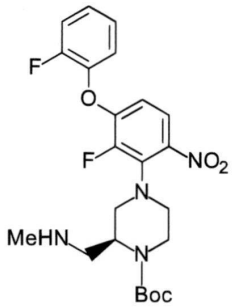
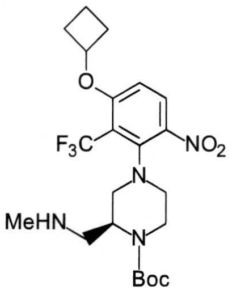
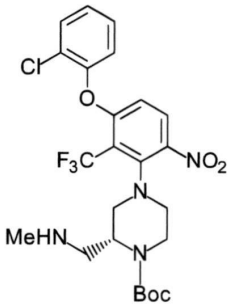
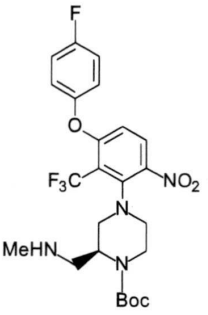
【表４－１１】

PEx	Str	PEx	Str
80		84	
81		85	
82		86	
83		87	

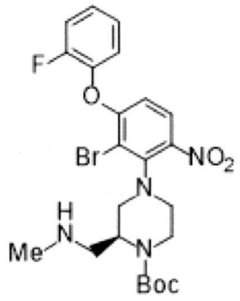
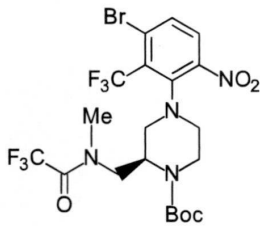
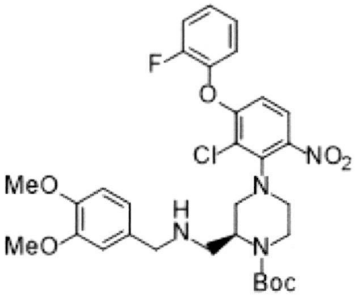
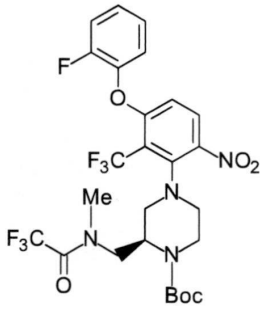
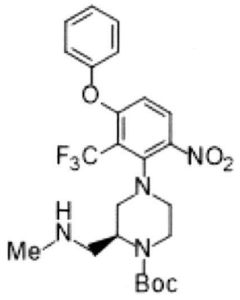
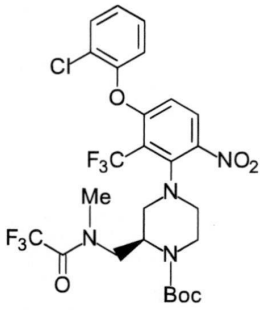
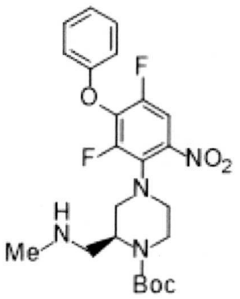
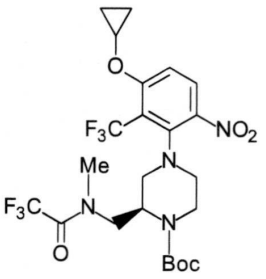
【表４－１２】

PEx	Str	PEx	Str
88		92	
89		93	
90		94	
91		95	

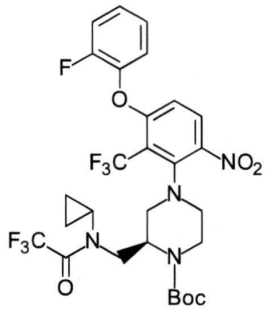
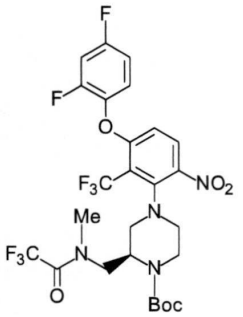
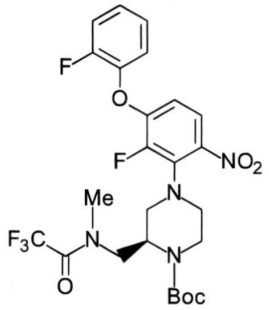
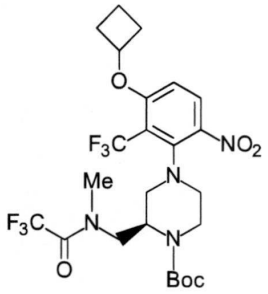
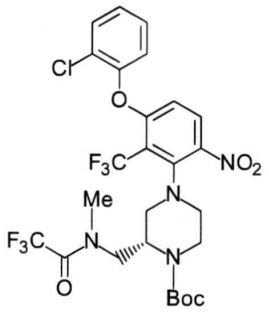
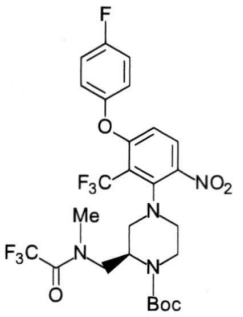
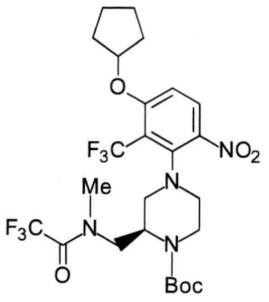
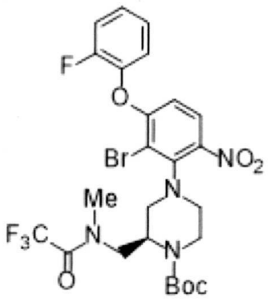
【表４－１３】

PEx	Str	PEx	Str
96		100	
97		101	
98		102	
99		103	

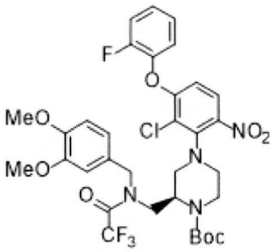
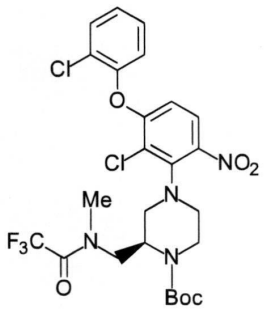
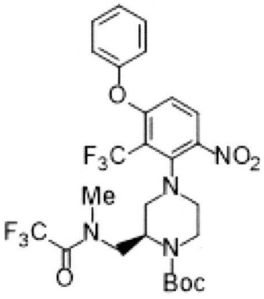
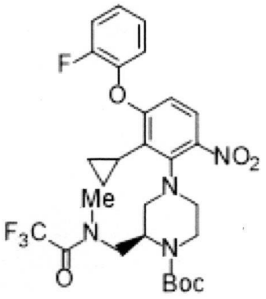
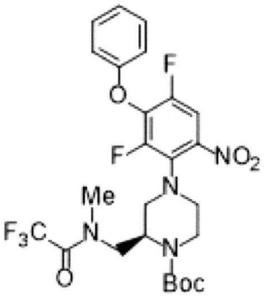
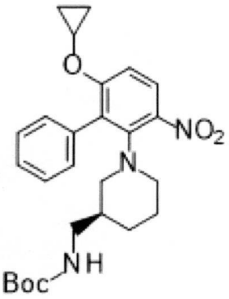
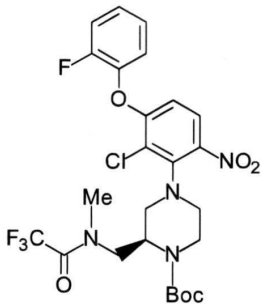
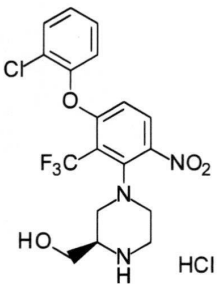
【表４－１４】

PEx	Str	PEx	Str
104		108	
105		109	
106		110	
107		111	

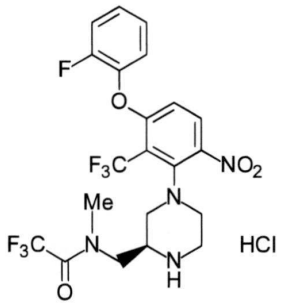
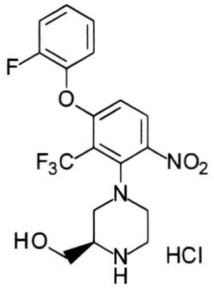
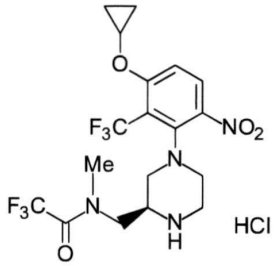
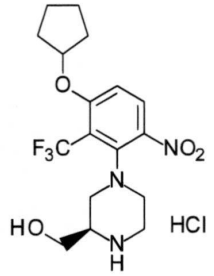
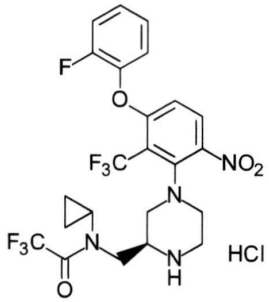
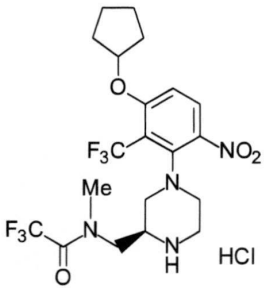
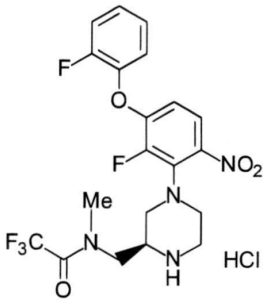
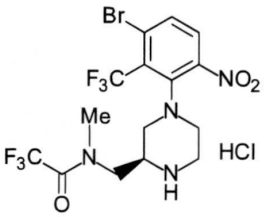
【表４－１５】

PEx	Str	PEx	Str
112		116	
113		117	
114		118	
115		119	

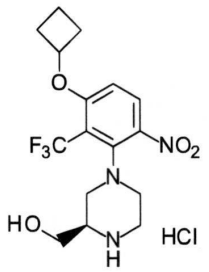
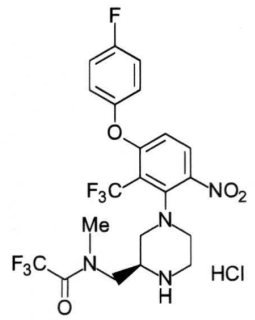
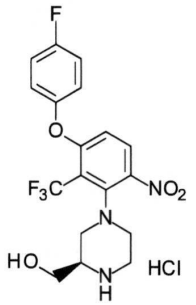
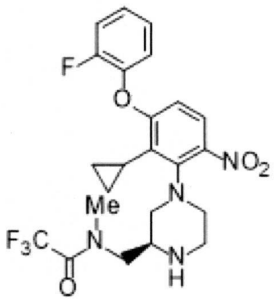
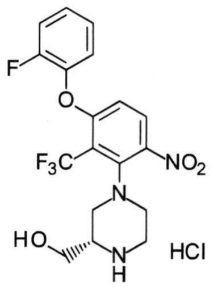
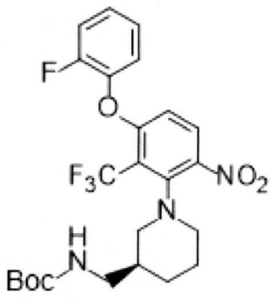
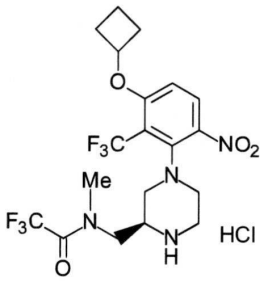
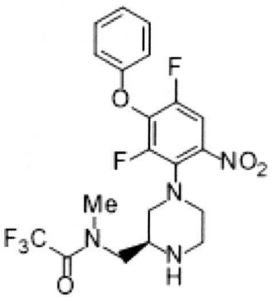
【表４－１６】

PEx	Str	PEx	Str
120		124	
121		125	
122		126	
123		127	

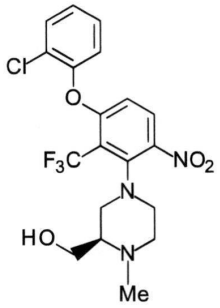
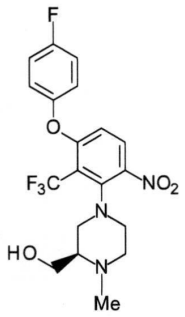
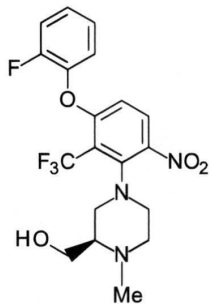
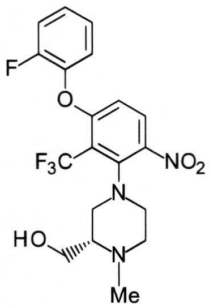
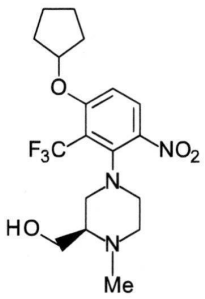
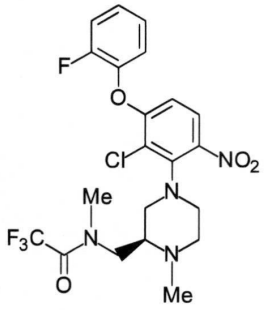
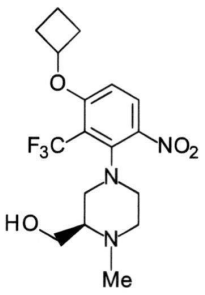
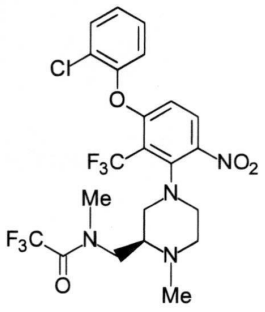
【表４－１７】

PEx	Str	PEx	Str
128		132	
129		133	
130		134	
131		135	

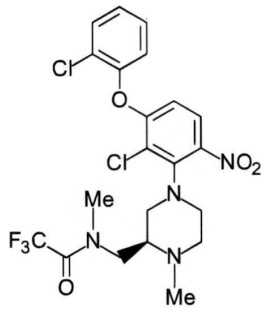
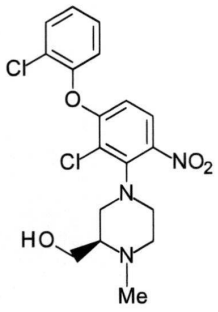
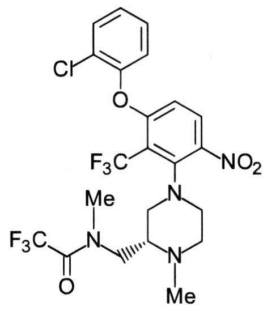
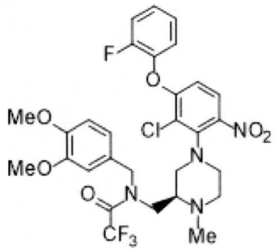
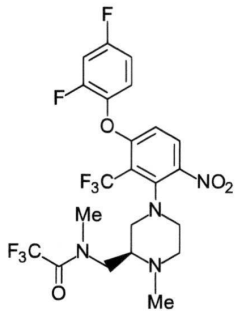
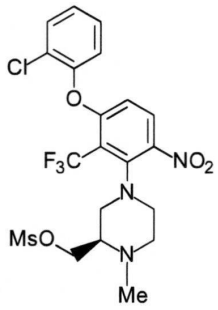
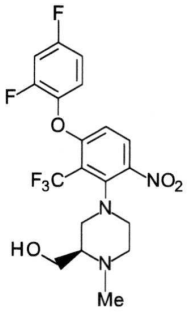
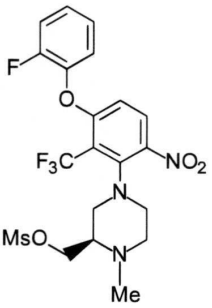
【表４－１８】

PEx	Str	PEx	Str
136		140	
137		141	
138		142	
139		143	

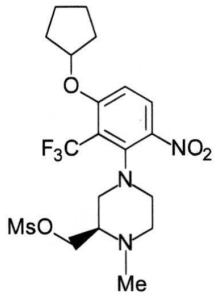
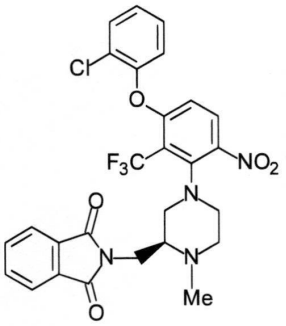
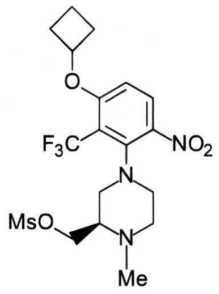
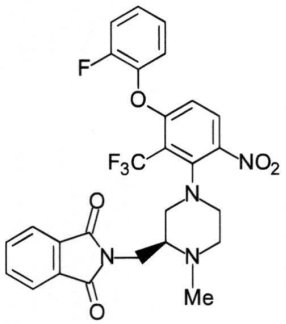
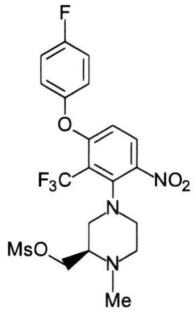
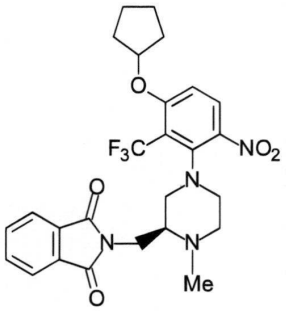
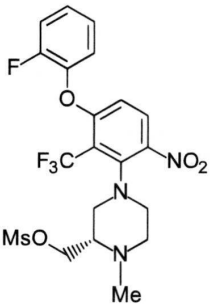
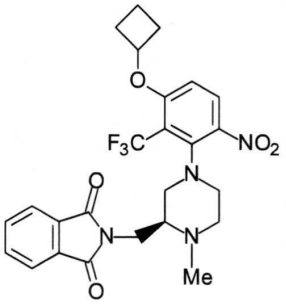
【表４－１９】

PEx	Str	PEx	Str
144		148	
145		149	
146		150	
147		151	

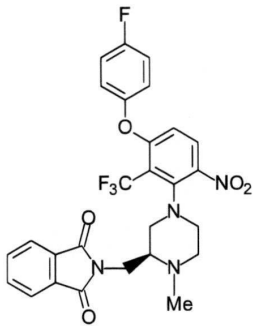
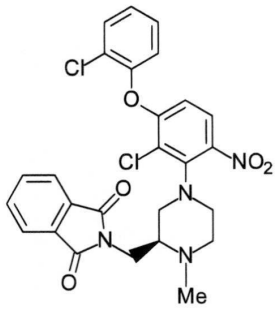
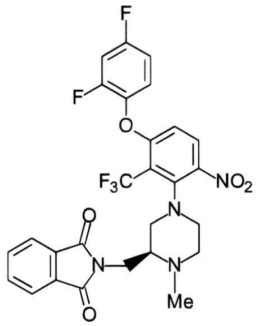
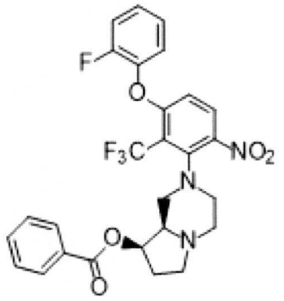
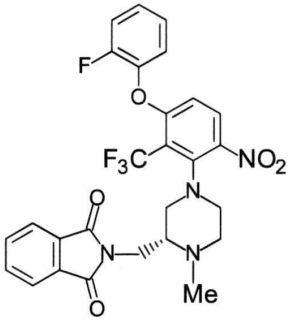
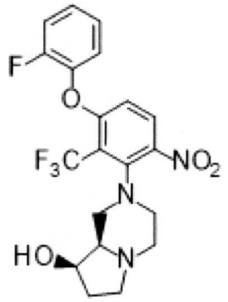
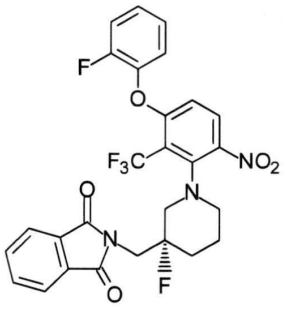
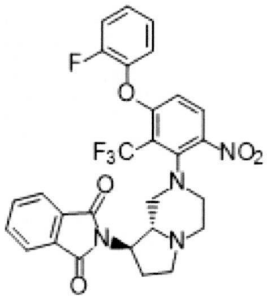
【表４－２０】

PEx	Str	PEx	Str
152		156	
153		157	
154		158	
155		159	

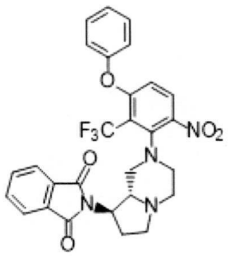
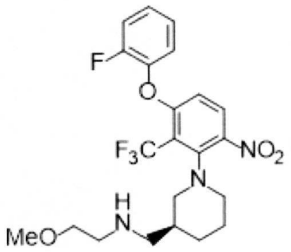
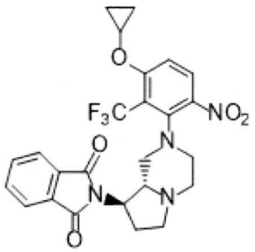
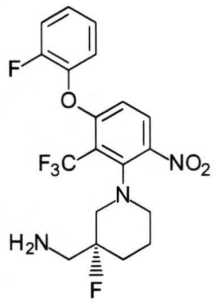
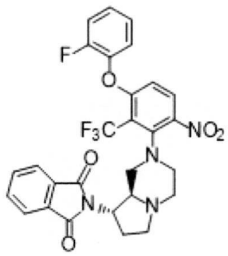
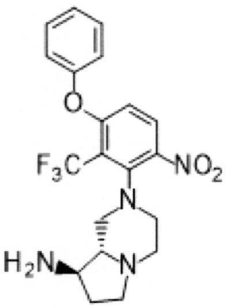
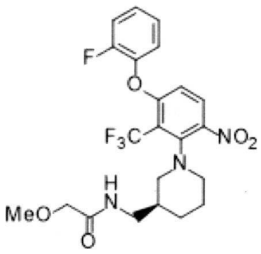
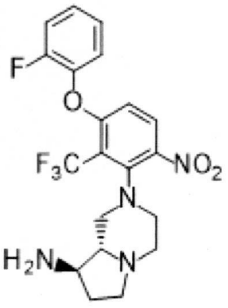
【表４－２１】

PEx	Str	PEx	Str
160		164	
161		165	
162		166	
163		167	

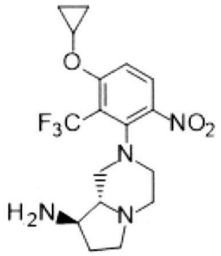
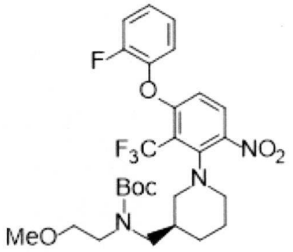
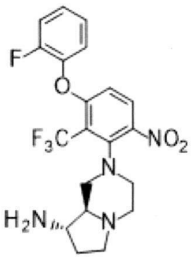
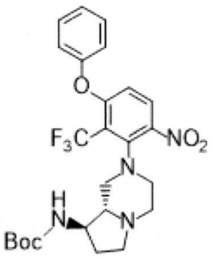
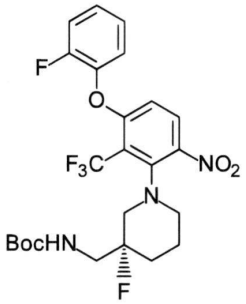
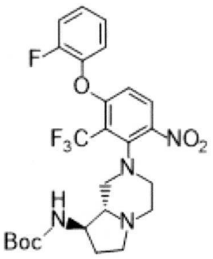
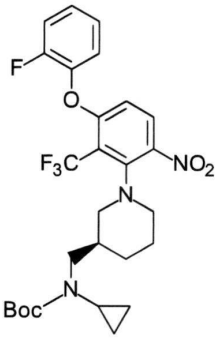
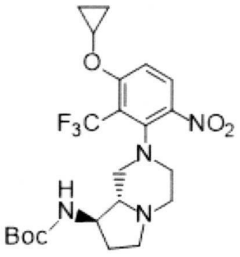
【表４－２２】

PEx	Str	PEx	Str
168		172	
169		173	
170		174	
171		175	

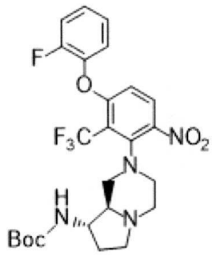
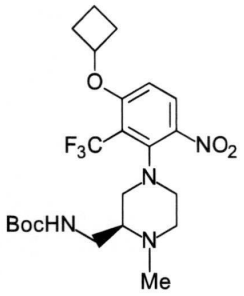
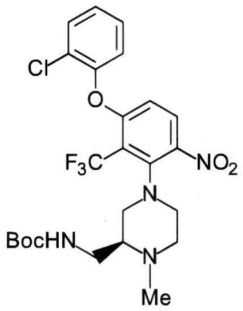
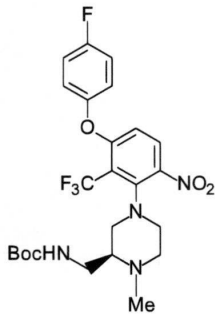
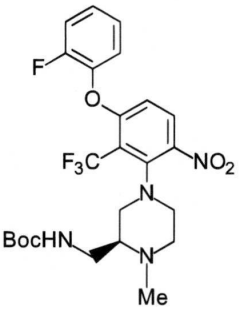
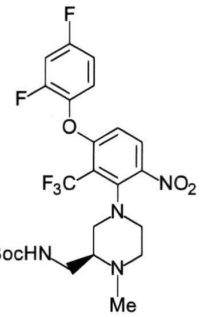
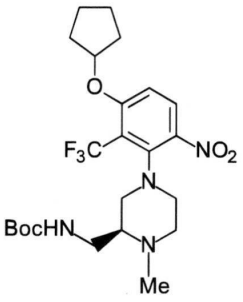
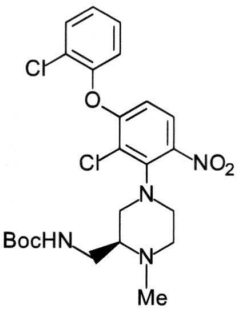
【表４－２３】

PEx	Str	PEx	Str
176		180	
177		181	
178		182	
179		183	

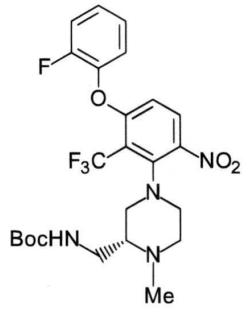
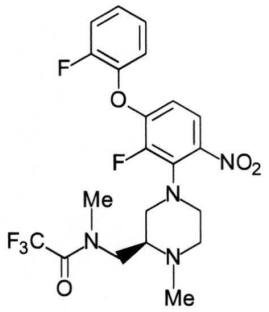
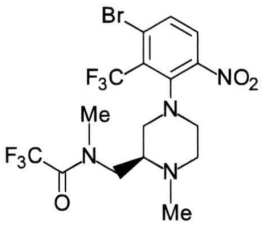
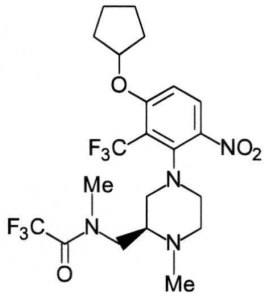
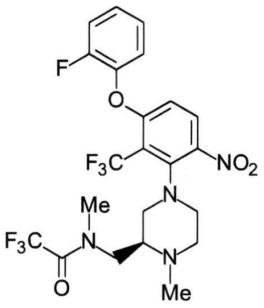
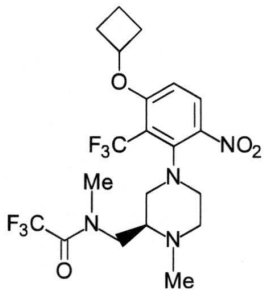
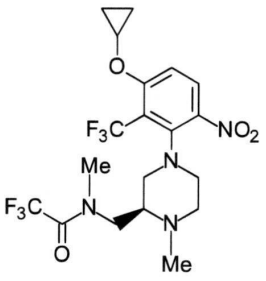
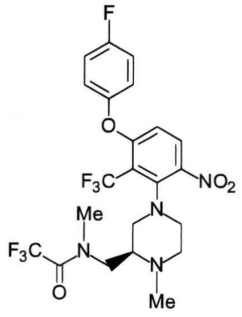
【表４－２４】

PEx	Str	PEx	Str
184		188	
185		189	
186		190	
187		191	

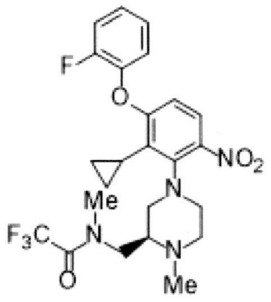
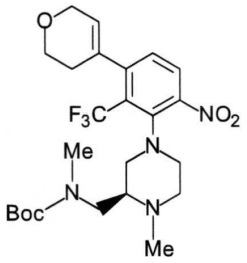
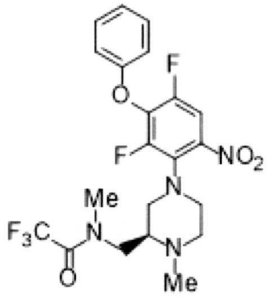
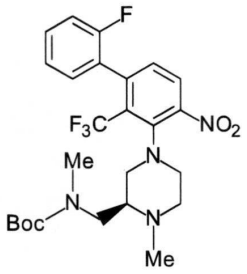
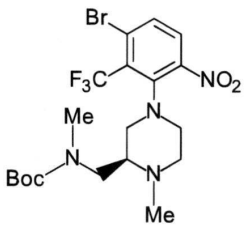
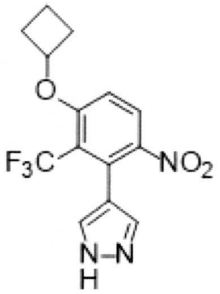
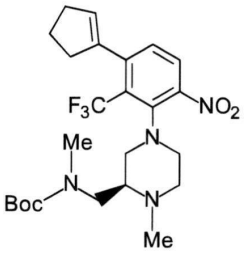
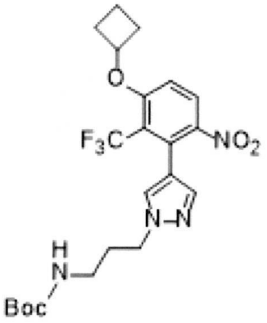
【表４－２５】

PEx	Str	PEx	Str
192		196	
193		197	
194		198	
195		199	

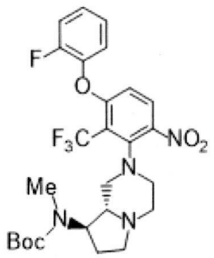
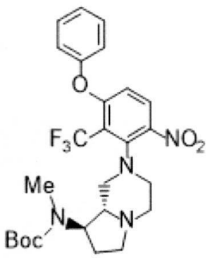
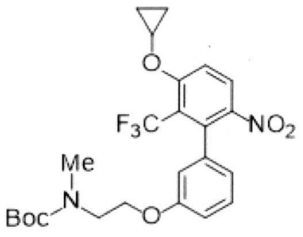
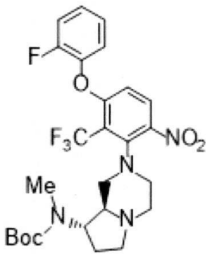
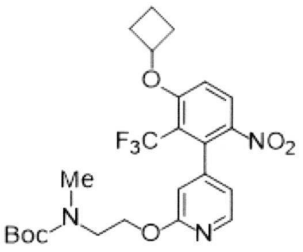
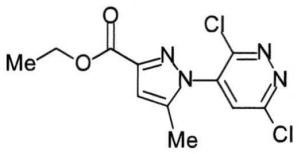
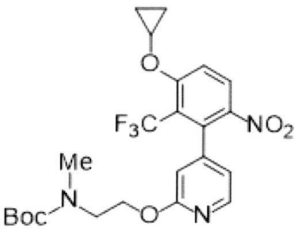
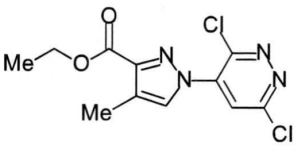
【表４－２６】

PEx	Str	PEx	Str
200		204	
201		205	
202		206	
203		207	

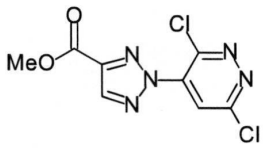
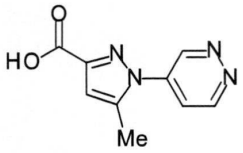
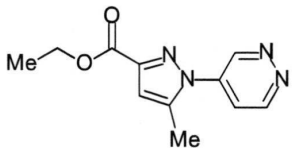
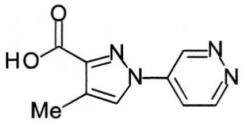
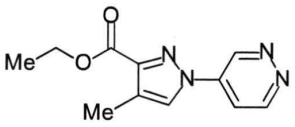
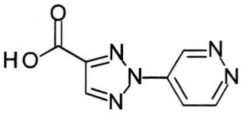
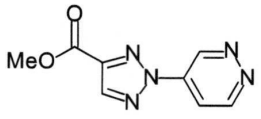
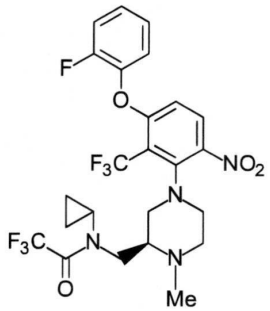
【表４－２７】

PEx	Str	PEx	Str
208		212	
209		213	
210		214	
211		215	

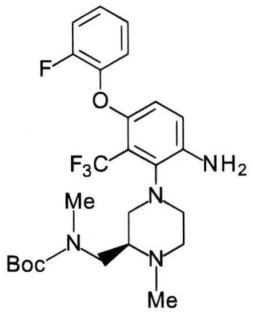
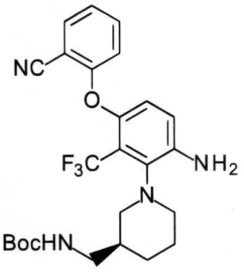
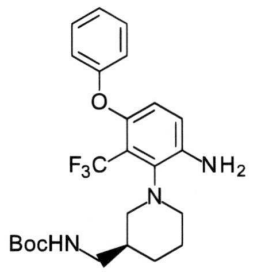
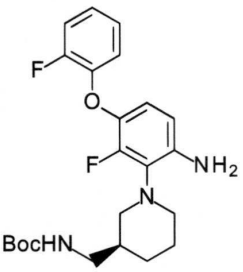
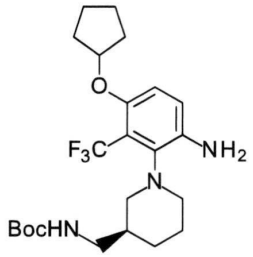
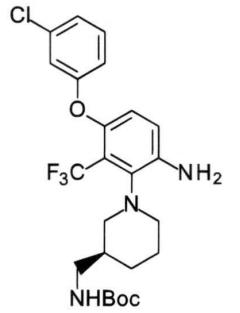
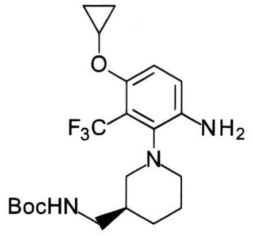
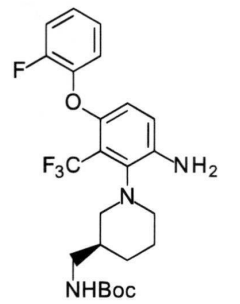
【表４－２８】

PEx	Str	PEx	Str
216		220	
217		221	
218		222	
219		223	

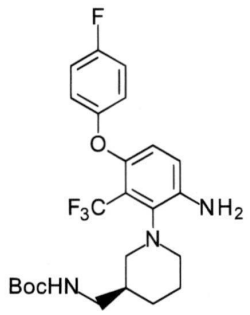
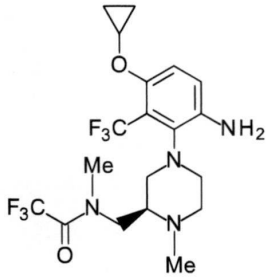
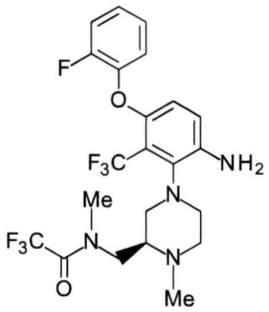
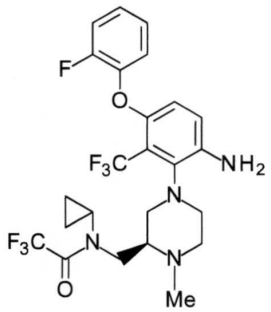
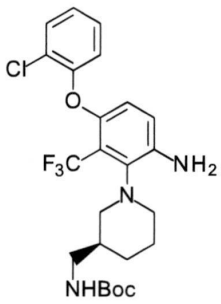
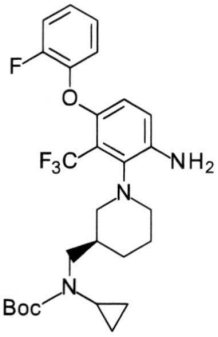
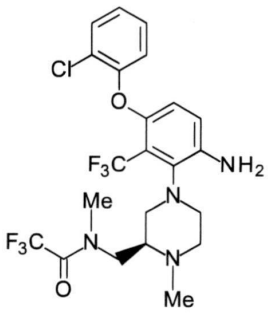
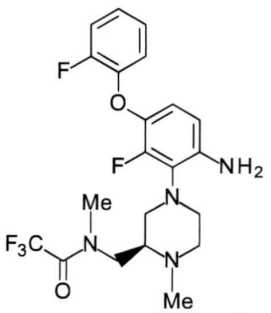
【表４－２９】

PEx	Str	PEx	Str
224		228	
225		229	
226		230	
227		231	

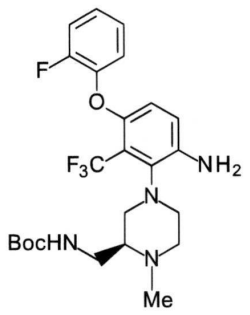
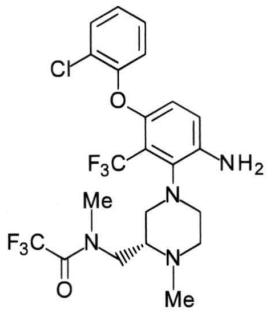
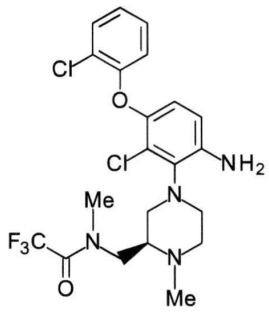
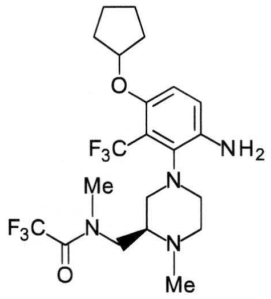
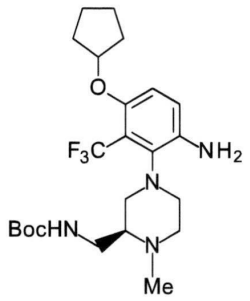
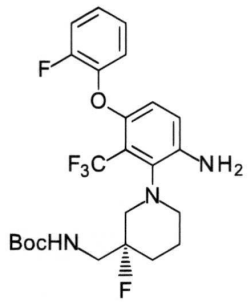
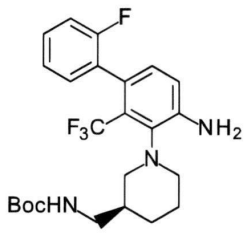
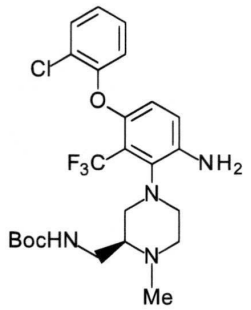
【表４－３０】

PEx	Str	PEx	Str
232		236	
233		237	
234		238	
235		239	

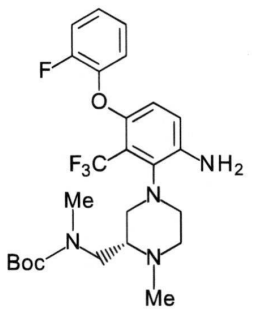
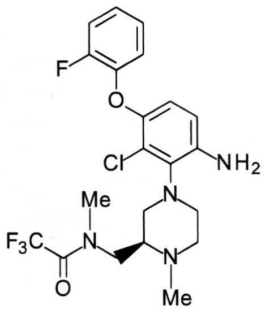
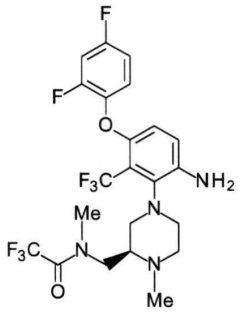
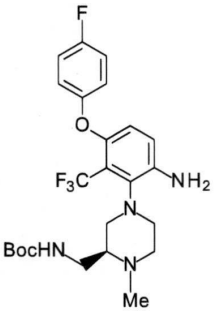
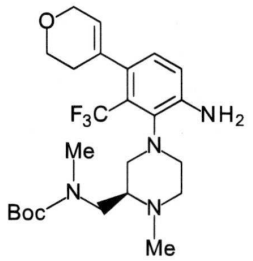
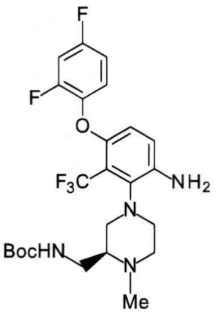
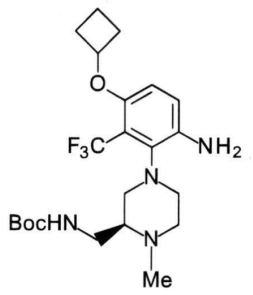
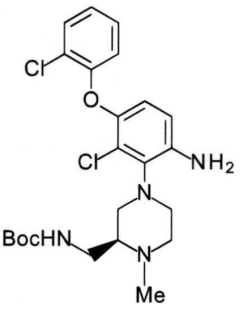
【表４－３１】

PEx	Str	PEx	Str
240		244	
241		245	
242		246	
243		247	

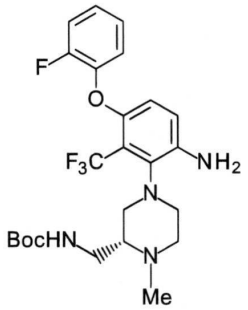
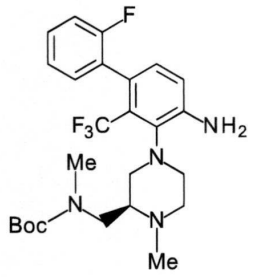
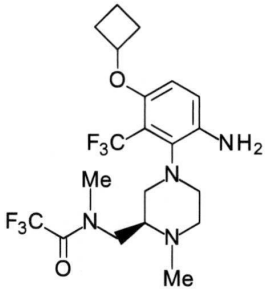
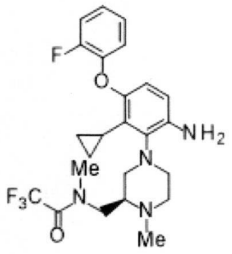
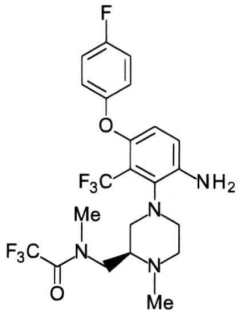
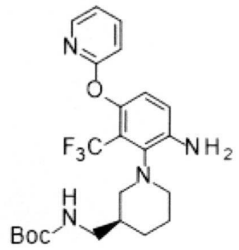
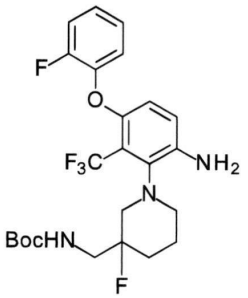
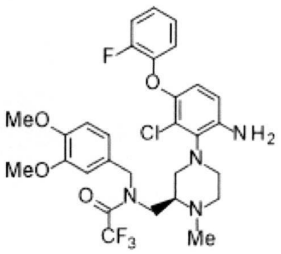
【表４－３２】

PEx	Str	PEx	Str
248		252	
249		253	
250		254	
251		255	

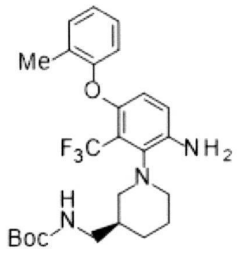
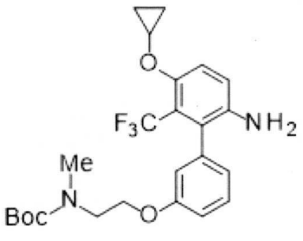
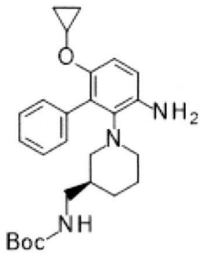
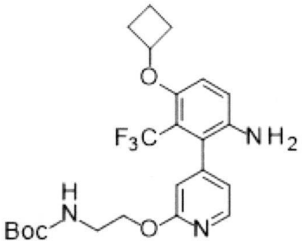
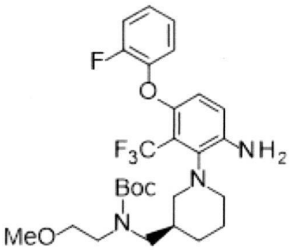
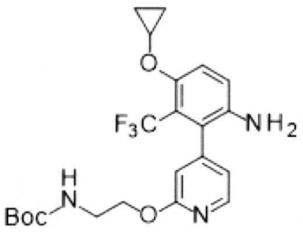
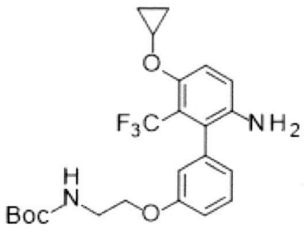
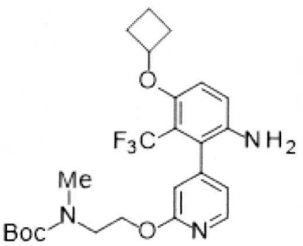
【表４－３３】

PEx	Str	PEx	Str
256		260	
257		261	
258		262	
259		263	

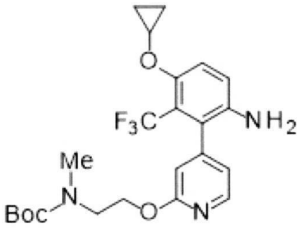
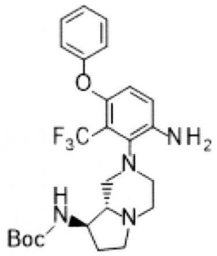
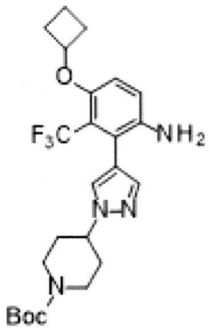
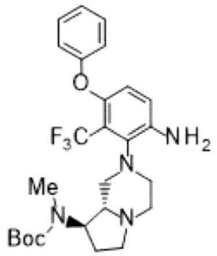
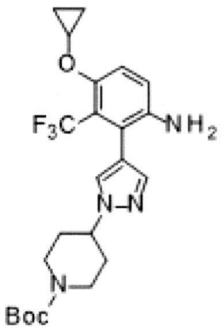
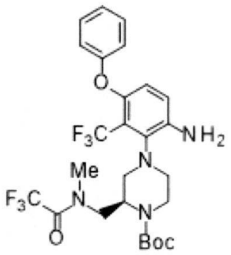
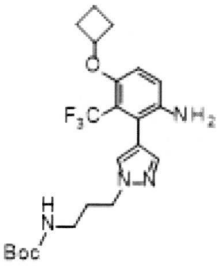
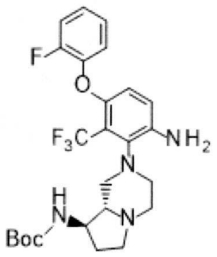
【表４－３４】

PEx	Str	PEx	Str
264		268	
265		269	
266		270	
267		271	

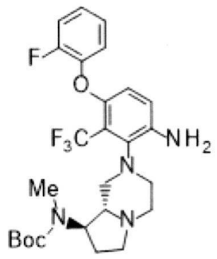
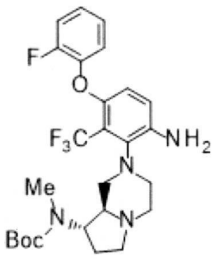
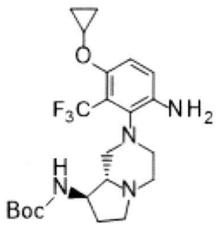
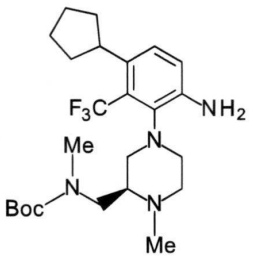
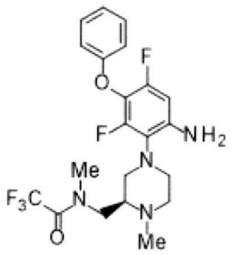
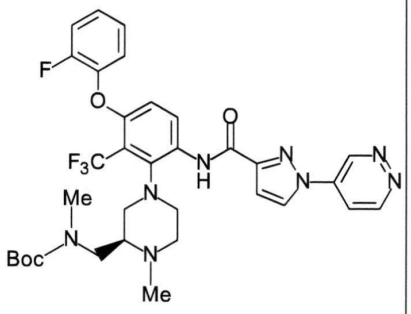
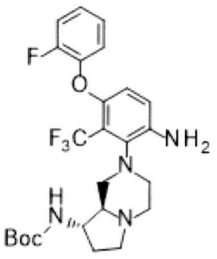
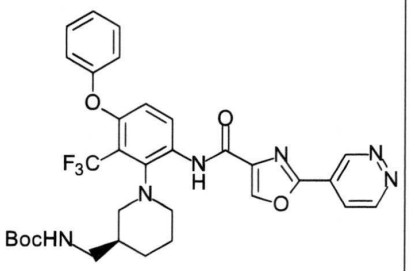
【表４－３５】

PEx	Str	PEx	Str
272		276	
273		277	
274		278	
275		279	

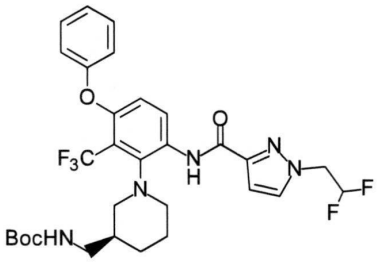
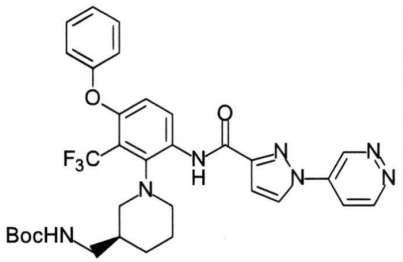
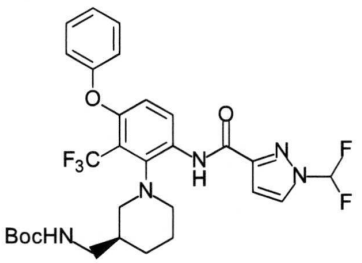
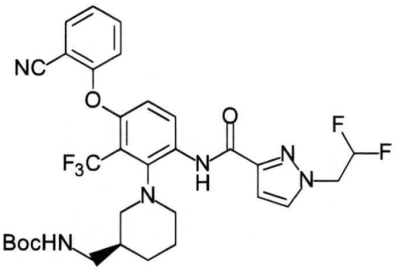
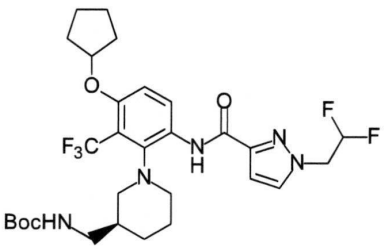
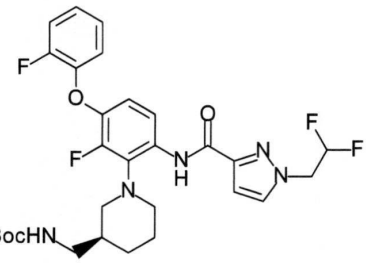
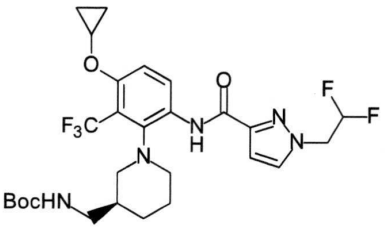
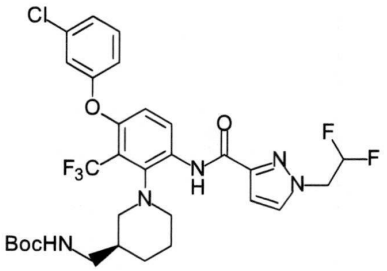
【表４－３６】

PEx	Str	PEx	Str
280		284	
281		285	
282		286	
283		287	

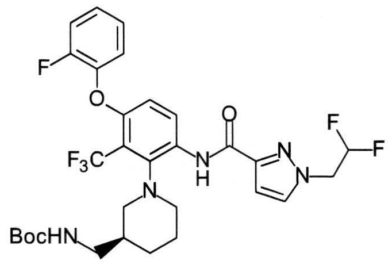
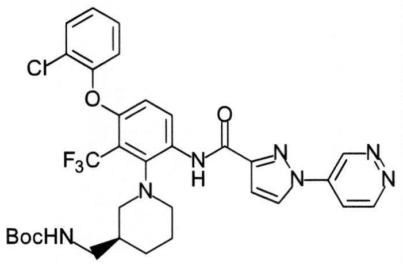
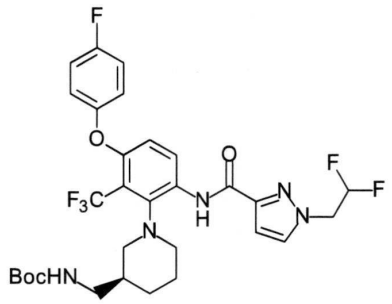
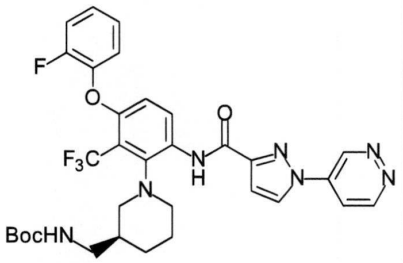
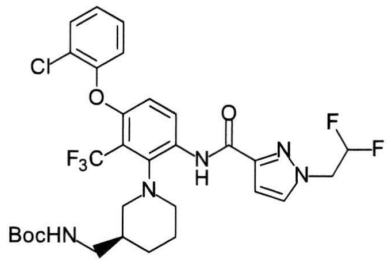
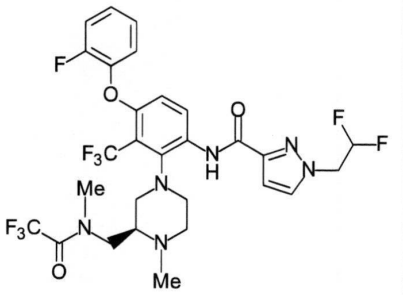
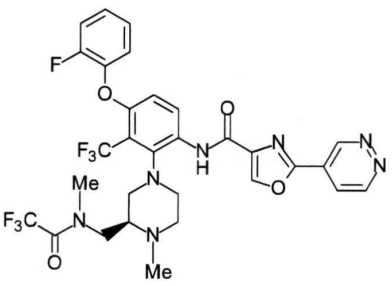
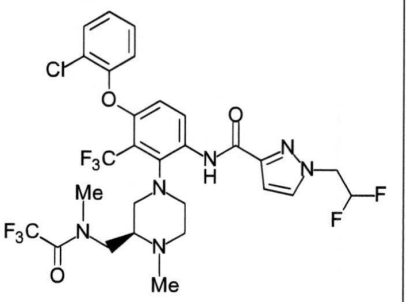
【表４－３７】

PEx	Str	PEx	Str
288		292	
289		293	
290		294	
291		295	

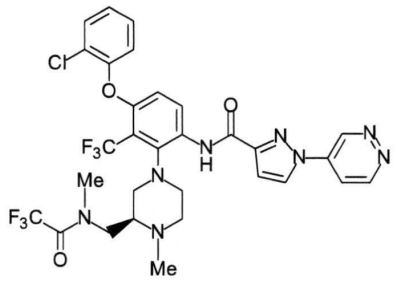
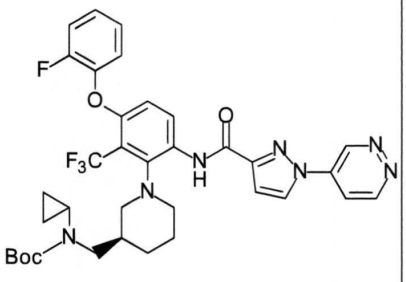
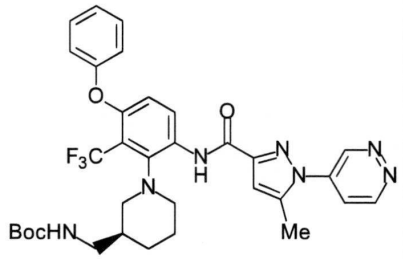
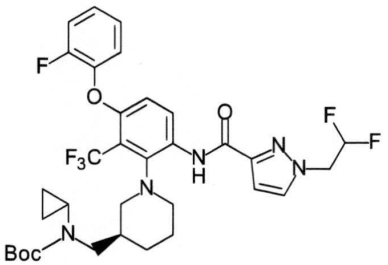
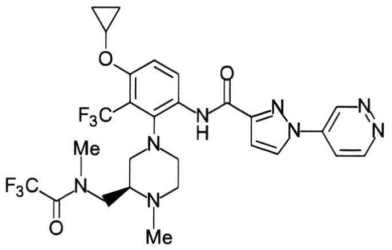
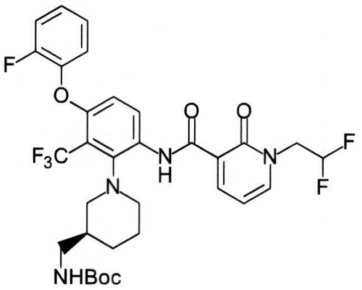
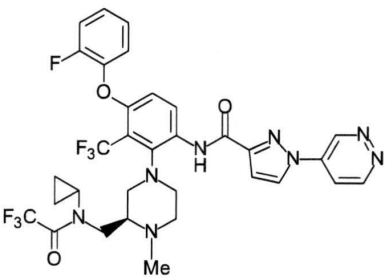
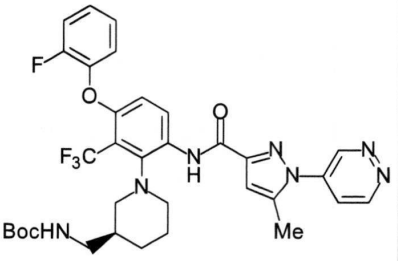
【表４－３８】

PEx	Str	PEx	Str
296		300	
297		301	
298		302	
299		303	

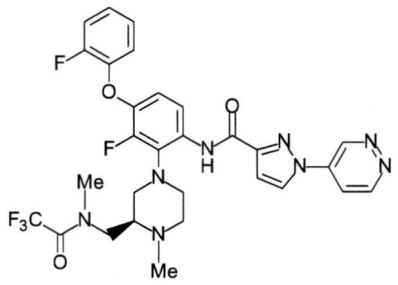
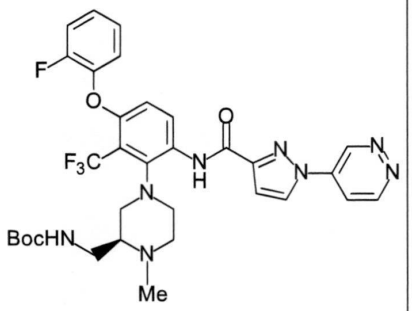
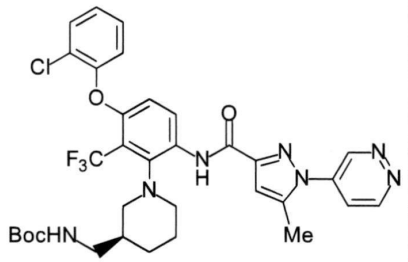
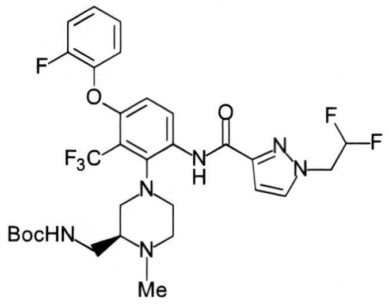
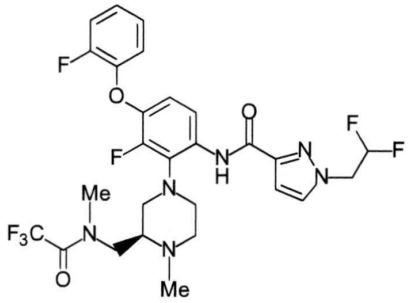
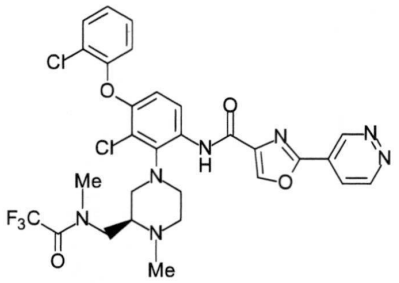
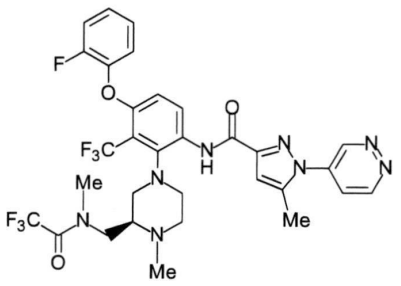
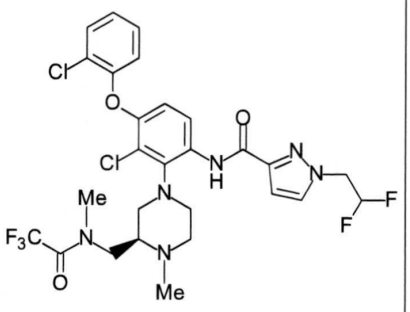
【表４－３９】

PEx	Str	PEx	Str
304		308	
305		309	
306		310	
307		311	

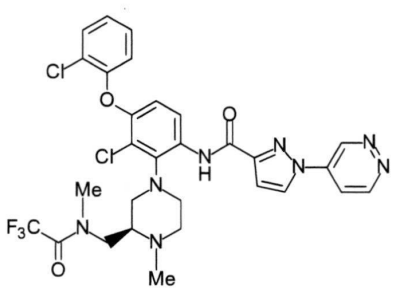
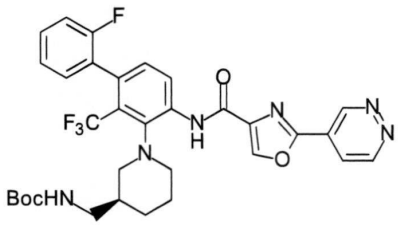
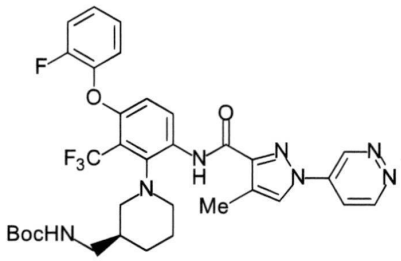
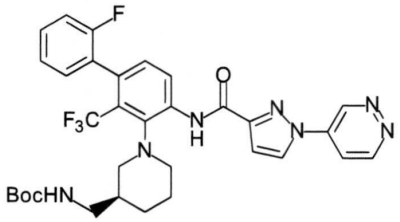
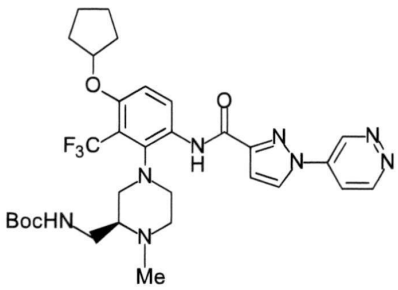
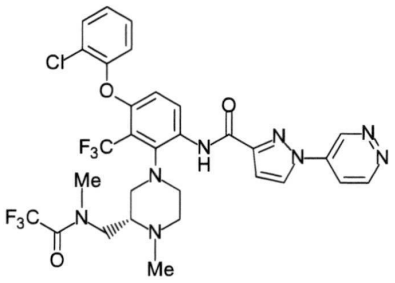
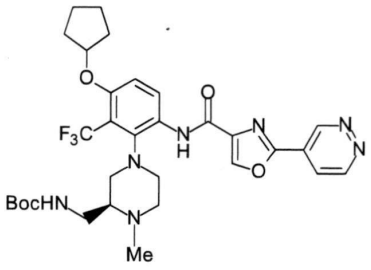
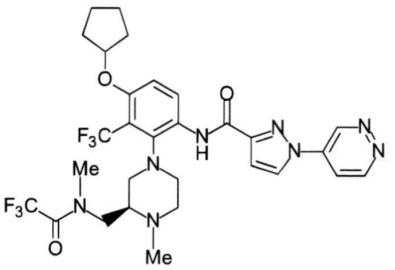
【表４－４０】

PEx	Str	PEx	Str
312		316	
313		317	
314		318	
315		319	

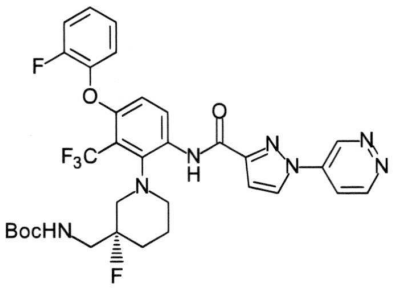
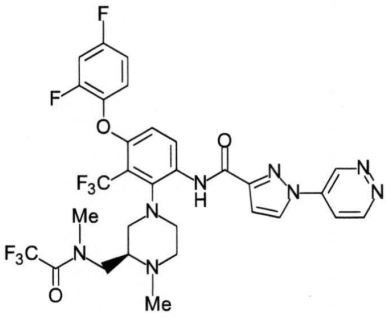
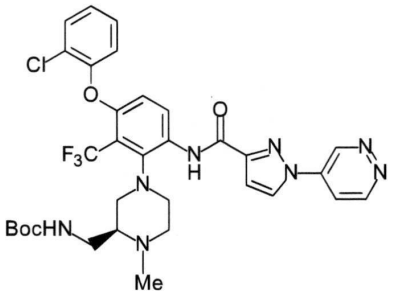
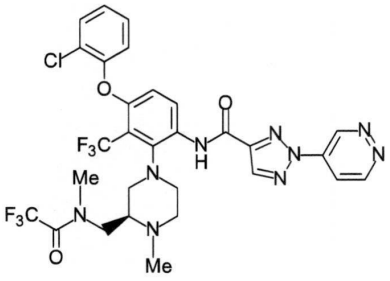
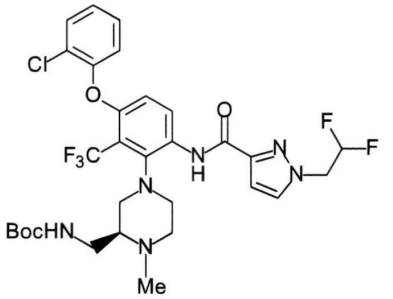
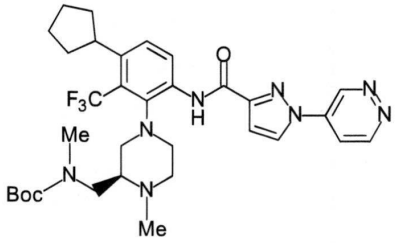
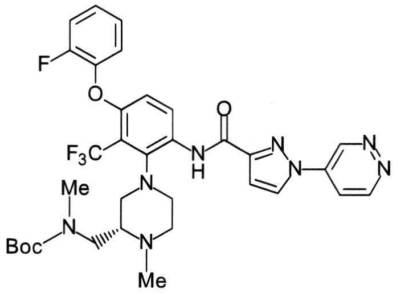
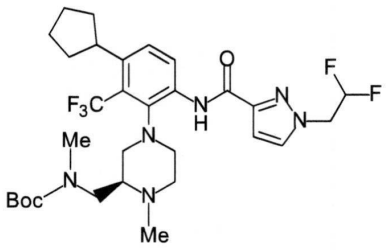
【表４－４１】

PEx	Str	PEx	Str
320		324	
321		325	
322		326	
323		327	

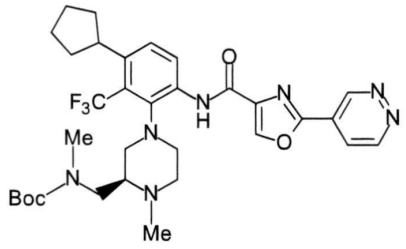
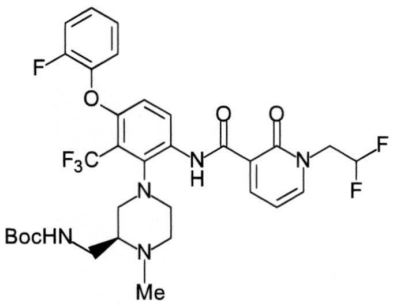
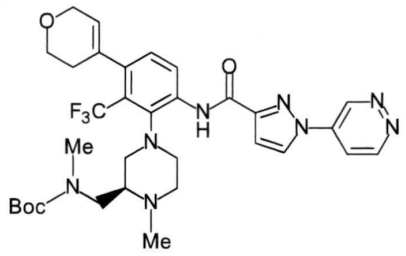
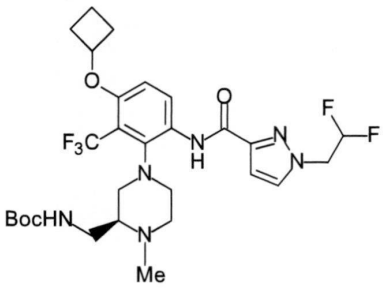
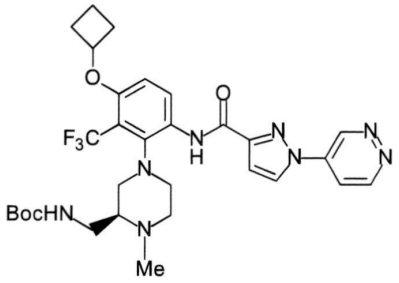
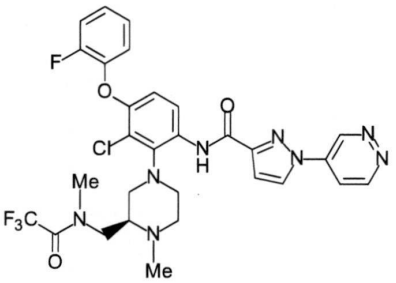
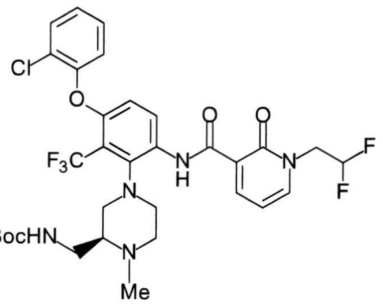
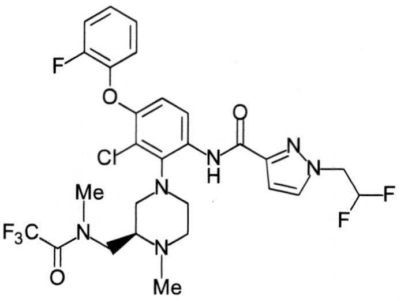
【表４－４２】

PEx	Str	PEx	Str
328		332	
329		333	
330		334	
331		335	

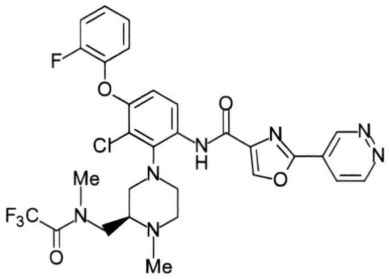
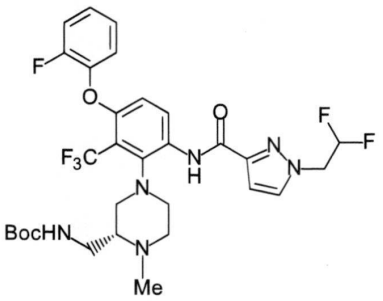
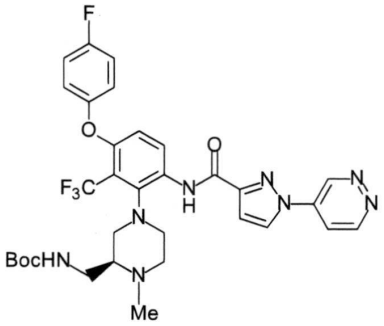
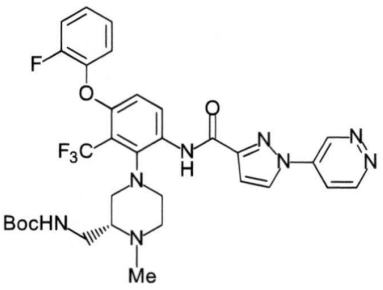
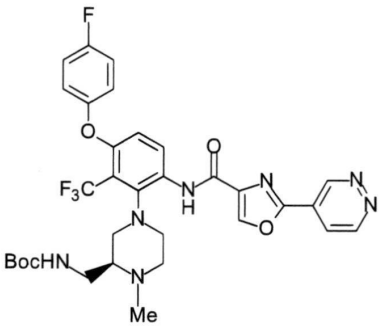
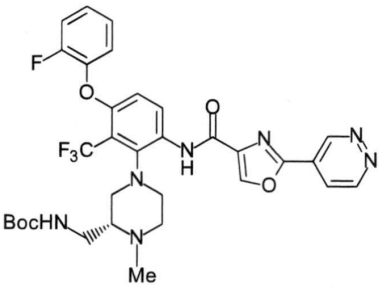
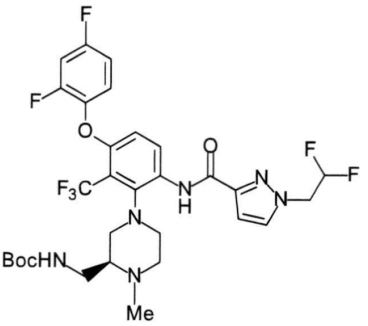
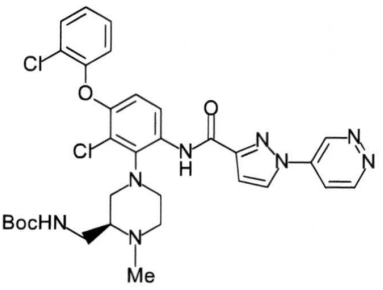
【表４－４３】

PEx	Str	PEx	Str
336		340	
337		341	
338		342	
339		343	

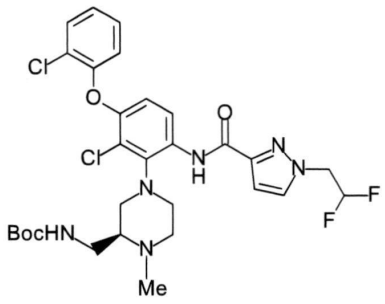
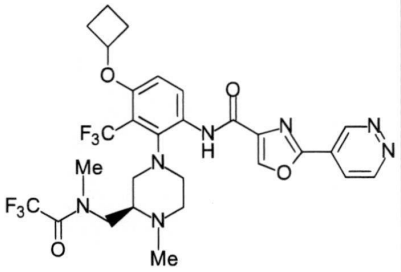
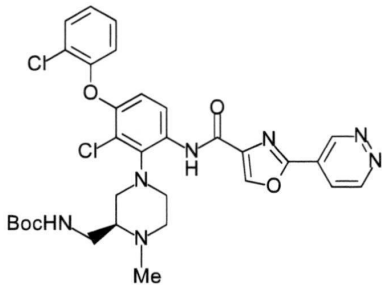
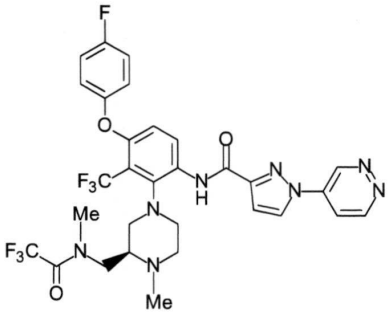
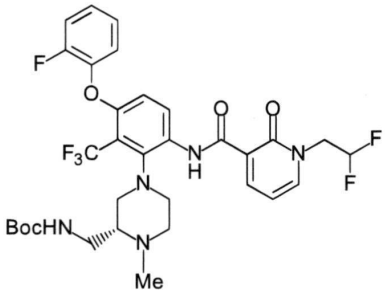
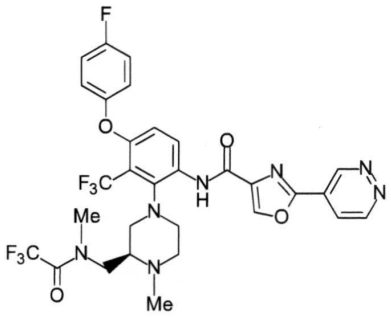
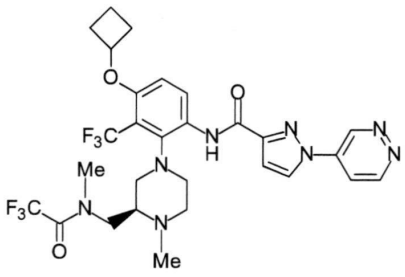
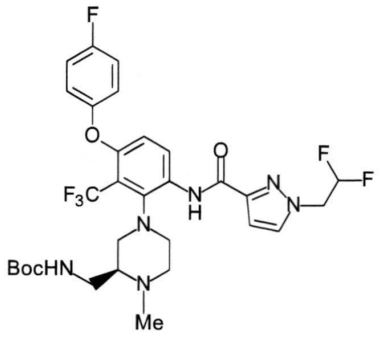
【表４－４４】

PEx	Str	PEx	Str
344		348	
345		349	
346		350	
347		351	

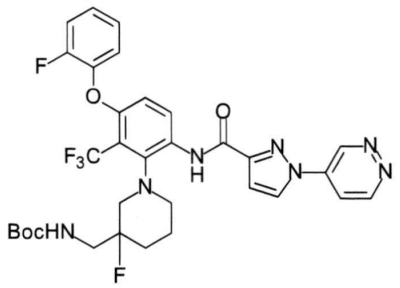
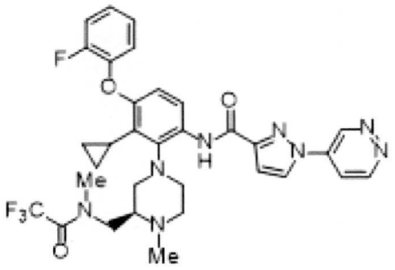
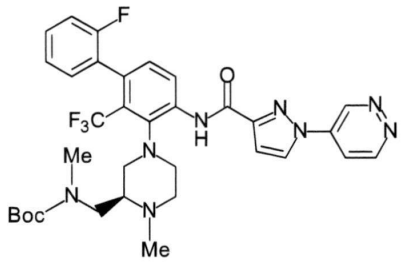
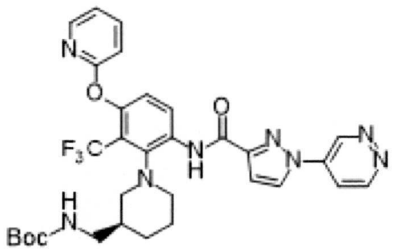
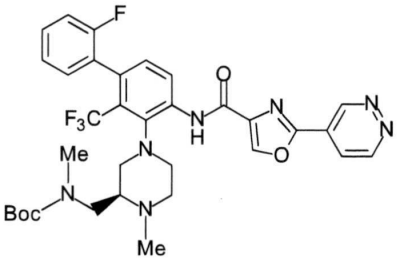
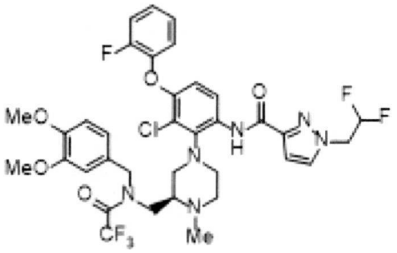
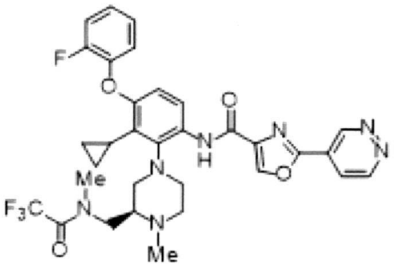
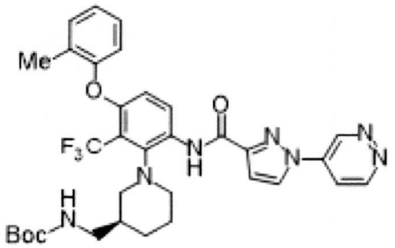
【表４－４５】

PEx	Str	PEx	Str
352		356	
353		357	
354		358	
355		359	

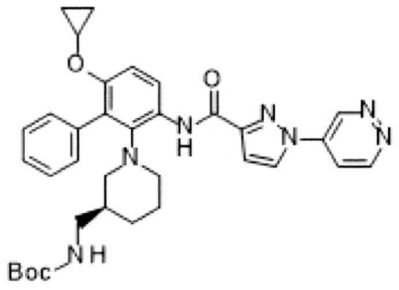
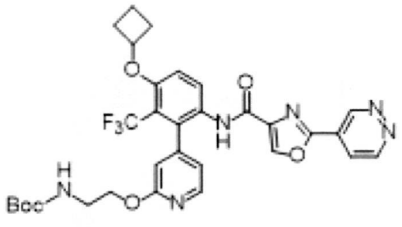
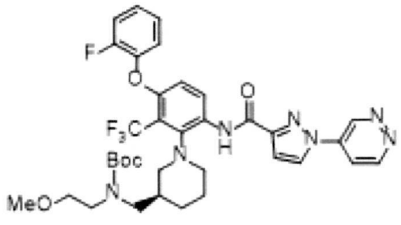
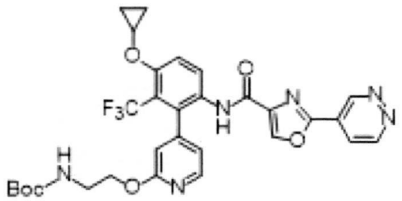
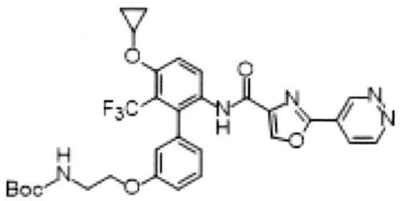
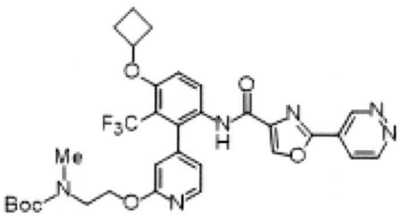
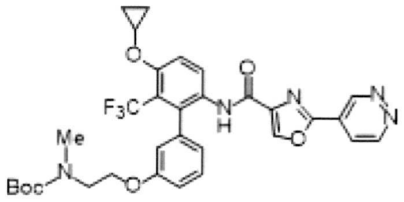
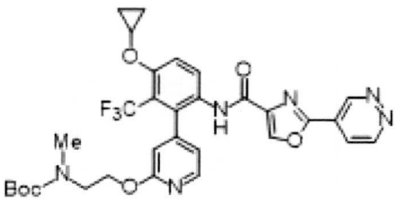
【表４－４６】

PEx	Str	PEx	Str
360		364	
361		365	
362		366	
363		367	

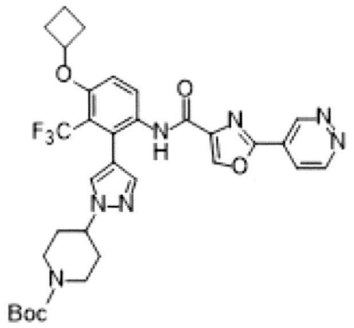
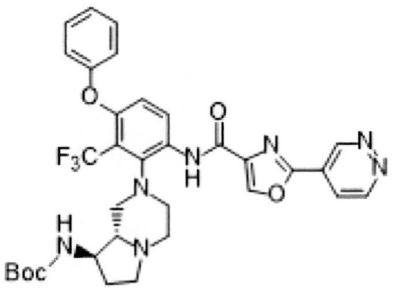
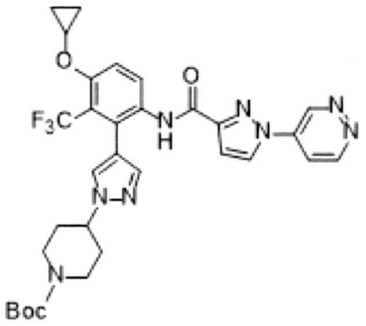
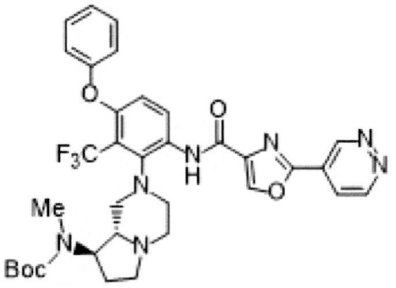
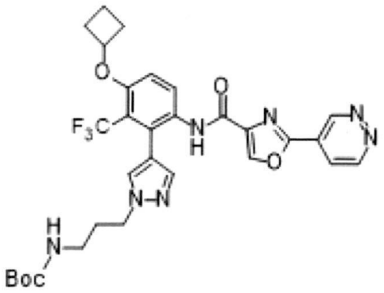
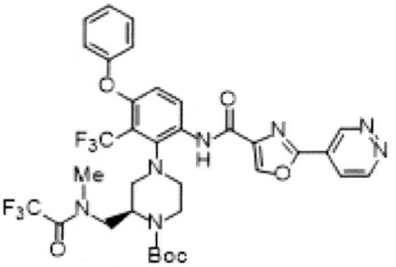
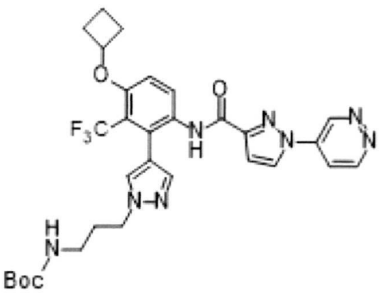
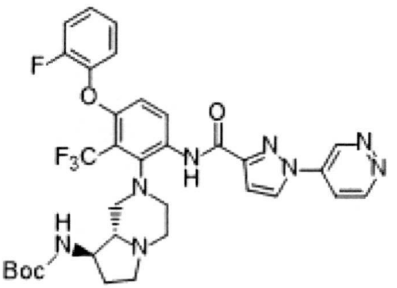
【表４－４７】

PEx	Str	PEx	Str
368		372	
369		373	
370		374	
371		375	

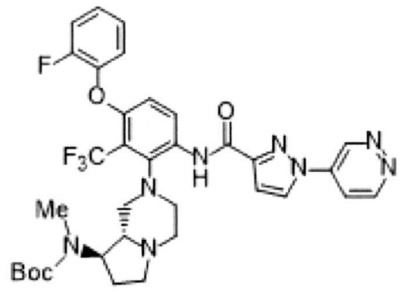
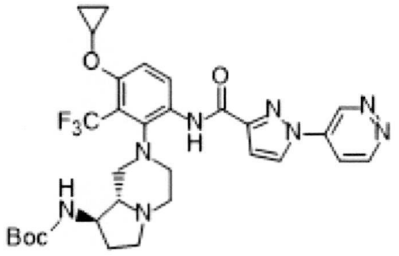
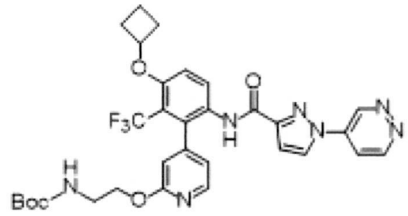
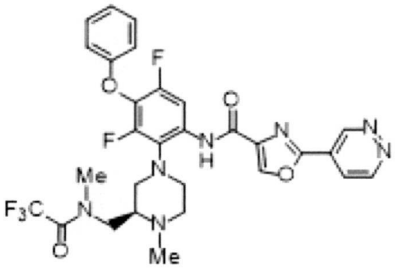
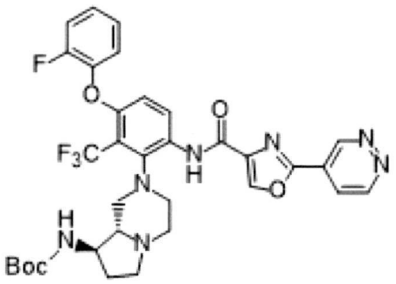
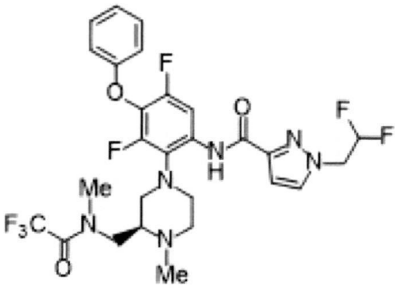
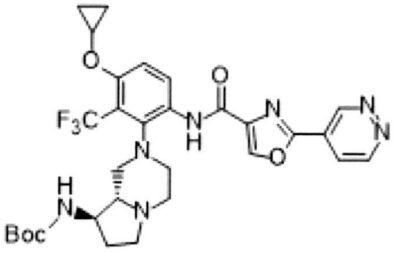
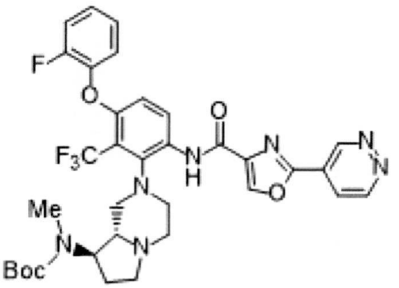
【表４－４８】

PEx	Str	PEx	Str
376		380	
377		381	
378		382	
379		383	

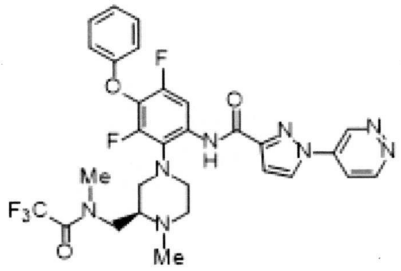
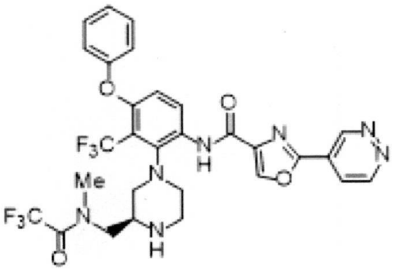
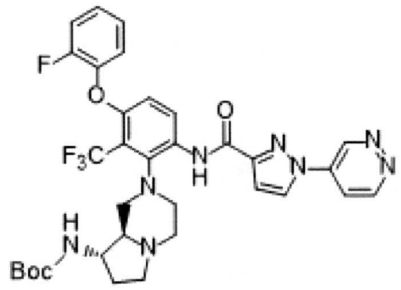
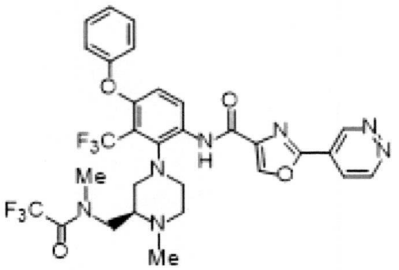
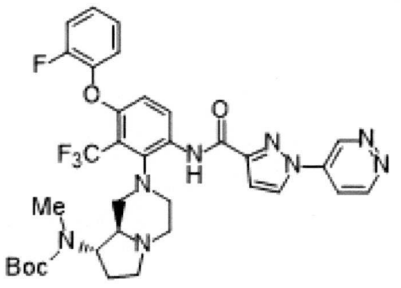
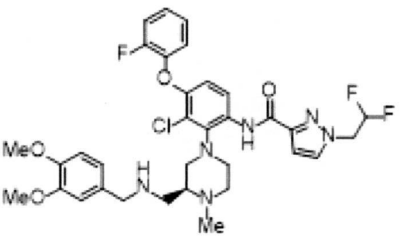
【表４－４９】

PEx	Str	PEx	Str
384		388	
385		389	
386		390	
387		391	

【表４－５０】

PEx	Str	PEx	Str
392		396	
393		397	
394		398	
395		399	

【表４－５１】

PEx	Str	PEx	Str
400		404	
401		405	
402			
403			

【０１３８】

【表５－１】

PEx	PSyn	DAT
1	1	-
2	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.20 (1H, d), 7.28-7.43 (3H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.18 (1H, dd)
3	2	NMR CDCl3 (500 MHz): 6.94 (1H, dd), 7.02-7.07 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.63-7.65 (1H, dd)
4	2	ESI+: 409.0
5	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.11 (1H, ddd), 7.28-7.55 (4H, m), 8.01 (1H, dd)
6	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.17 (1H, ddd), 7.30-7.40 (3H, m), 7.49 (1H, dd), 8.21 (1H, dd)
7	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.18 (1H, dd), 7.23-7.29 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.16 (1H, dd)
8	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.06 (1H, dd), 7.35-7.41 (2H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 8.16 (1H, dd)
9	2	ESI+: 362.0, 364.1
10	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.17-7.28 (2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.54-7.62 (1H, m), 8.17 (1H, d)
11	2	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.06 (1H, dd), 7.28-7.44 (3H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.99 (1H, d)
12	2	ESI+: 549.8
13	2	ESI+: 362.6
14	2	-
15	2	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 6.98 (2H, d), 7.15-7.19 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.74 (1H, dd)
16	16	ESI+: 467.3
17	16	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.46 (9H, s), 3.55-3.56 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 4.99 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 8.05 (1H, dd), 8.19 (1H, d)
18	16	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.48 (9H, s), 1.90-1.96 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 4.22-4.33 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.83 (1H, dd)
19	16	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.60-1.77 (3H, m), 1.98-2.15 (3H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 5.42-5.45 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.84 (1H, dd)

【表５－２】

20-1	20	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.00 (9H, s), 1.60-1.69 (2H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.95-4.20 (4H, m), 4.81 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 7.37-7.46 (6H, m), 7.64-7.76 (4H, m)
20-2	20	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.09 (9H, s), 1.61-1.70 (1H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 4.01-4.07 (2H, m), 4.84-4.87 (1H, m), 6.00-6.01 (1H, m), 7.37-7.46 (6H, m), 7.67-7.74 (4H, m)
21	21	ESI+: 143.1
22	21	ESI+: 143.1
23	23	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.56-1.81 (6H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 5.12-5.17 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.18 (1H, dd)
24	23	ESI+: 326.2
25	23	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.57-1.72 (1H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.01-2.14 (2H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 4.90-5.02 (1H, m), 7.31 (1H, d), 8.17 (1H, d)
26	23	-
27	23	NMR CDCl3 (400 MHz): 0.91-0.94 (4H, m), 1.45 (9H, s), 3.51-3.55 (2H, m), 3.93-4.02 (3H, m), 4.99 (1H, br s), 6.73-6.74 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.26-7.30 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.94 (1H, d)
28	23	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.46 (9H, s), 1.74-1.81 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 2.51-2.57 (2H, m), 3.54-3.55 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 6.59 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.15 (1H, d)
29	23	NMR CDCl3 (400 MHz): 0.94-0.97 (4H, m), 1.47 (9H, s), 3.55-3.56 (2H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.40 (2H, t), 5.02 (1H, br s), 6.60 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.16 (1H, d)
30	23	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.48 (9H, s), 1.72-1.79 (1H, m), 1.91-1.96 (3H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 2.90-2.92 (2H, m), 4.25-4.28 (3H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.79 (1H, d)

【表５－３】

PEx	PSyn	DAT
31	23	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 0.86-0.93 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.90-1.97 (2H, m), 2.13-2.17 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.13-4.28 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.84 (1H, d)
32	23	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.59-1.81 (4H, m), 1.90-2.32 (6H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.76-4.83 (1H, m), 5.43 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, d)
33	33	ESI+: 221.2
34	34	ESI+: 334.3
35	34	ESI+: 334.3
36	36	ESI+: 244.2
37	36	ESI+: 244.2
38	38	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 7.33-7.41 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.51-7.62 (2H, m), 8.51 (1H, dd)
39	39	ESI+: 543.4
40	39	ESI+: 496.3
41	39	ESI+: 488.3
42	39	ESI+: 460.3
43	39	ESI+: 543.4
44	39	ESI+: 464.4
45	39	ESI+: 552.3, 554.3
46	39	ESI+: 536.4
47	39	ESI+: 514.3
48	39	ESI+: 538.2
49	39	ESI+: 552.2, 554.2
50	39	ESI+: 554.3, 556.2
51	39	ESI+: 484.2
52	39	ESI+: 415.3
53	39	ESI+: 488.3
54	39	ESI+: 520.3, 522.3
55	39	ESI+: 512.4
56	39	ESI+: 520.3
57	39	ESI+: 554.3, 556.3
58	39	ESI+: 543.4

【表５－４】

PEx	PSyn	DAT
59	39	ESI+: 556.3
60	60	ESI+: 508.1
61	39	ESI+: 498.3
62	39	ESI+: 504.2, 506.2
63	39	ESI+: 538.2
64	39	ESI+: 538.2
65	39	ESI+: 554.3
66	39	ESI+: 497.2
67	39	ESI+: 532.0
68	39	ESI+: 426.1
69	39	ESI+: 424.3
70	39	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.49 (9H, s), 3.03-3.06 (1H, m), 3.24-3.26 (4H, m), 3.84-3.90 (3H, m), 4.20 (1H, br s), 6.74 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.23-7.26 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, d)
71	39	ESI+: 442.2
72	39	ESI+: 388.2
73	39	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.45-1.47 (9H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.12-3.25 (3H, m), 3.29-3.37 (1H, m), 3.74-4.04 (3H, m), 4.16-4.29 (1H, m), 6.85-6.97 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.42 (3H, m)
74	39	ESI+: 442.3
75	75	NMR CDCl3 (500 MHz): 1.38-1.57 (9H, m), 2.99-3.58 (5H, m), 3.80-4.08 (1H, m), 4.32-4.91 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.71 (1H, d), 9.59 (1H, br s)
76	75	ESI+: 536.2
77	75	ESI+: 552.1
78	75	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 0.63-0.79 (2H, m), 0.82-0.92 (2H, m), 1.29-1.48 (9H, m), 2.79-3.26 (4H, m), 3.61 (1H, d), 3.64-3.76 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 7.49-7.61 (1H, m), 8.03-8.17 (1H, m), 9.46 (1H, br s)
79	75	ESI+: 413.3

【表５－５】

PEx	PSyn	DAT
80	75	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.31-1.50 (9H, m), 2.79-3.42 (4H, m), 3.72-3.87 (2H, m), 4.52-4.80 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.23-7.41 (3H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 9.55 (1H, d)
81	75	ESI+: 518.2
82	75	ESI+: 552.2
83	75	ESI+: 510.3
84	75	ESI+: 554.3
85	75	ESI+: 502.3
86	75	ESI-: 472.3
87	75	ESI+: 536.2
88	75	-
89	75	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.47-1.51 (9H, m), 3.13-3.54 (5H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.43-4.71 (1H, m), 6.76 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.23-7.27 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.63 (1H, d), 9.63-9.66 (1H, m)
90	75	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.46-1.49 (9H, m), 2.90-3.34 (3H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 3.71-4.10 (1H, m), 4.42-4.71 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.11-7.18 (1H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.40 (1H, dd), 9.63-9.66 (1H, m)
91	91	ESI+: 433.2
92	92	ESI+: 499.2
93	92	ESI+: 529.2
94	92	ESI+: 545.3, 547.2
95	92	ESI+: 475.4
96	92	ESI+: 555.2
97	92	ESI+: 454.3
98	92	ESI+: 479.4
99	92	ESI+: 545.3, 547.3
100	92	ESI+: 503.3
101	92	ESI+: 547.3
102	92	ESI+: 489.3
103	92	ESI+: 529.3
104	92	ESI+: 538.9
105	92	ESI+: 631.4

【表５－６】

PEx	PSyn	DAT
106	92	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.49 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.80-2.83 (1H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.25 (4H, m), 3.92-4.16 (2H, m), 6.72 (1H, d), 7.04-7.06 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.58 (1H, d)
107	92	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.47 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.77-3.37 (7H, m), 3.86-4.03 (1H, m), 4.13-4.29 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.10-7.17 (1H, m), 7.31-7.41 (3H, m)
108	108	ESI+: 617.2
109	108	ESI+: 647.3
110	108	ESI+: 663.3, 665.3
111	108	ESI+: 593.3
112	108	ESI+: 673.2
113	108	NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.38 (9H, s), 2.91-3.49 (9H, m), 3.68-3.98 (1H, m), 4.28-4.62 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 7.25-7.39 (3H, m), 7.42-7.53 (1H, m), 7.64-7.74 (1H, m)
114	108	ESI+: 663.3, 665.2
115	108	ESI+: 621.2
116	108	ESI+: 665.3
117	108	ESI+: 607.3
118	108	ESI+: 647.3
119	108	-
120	108	-
121	108	ESI+: 629.3
122	108	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.42 (9H, s), 2.86-3.58 (9H, m), 3.65-3.90 (1H, m), 4.43-4.60 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 7.30-7.44 (3H, m)
123	123	ESI+: 613.2, 615.2
124	123	ESI+: 629.3, 631.2, 633.3
125	125	-
126	125	-
127	127	ESI+: 432.3, 434.3
128	127	ESI+: 525.3
129	127	ESI+: 471.3
130	127	ESI+: 551.3
131	127	ESI+: 475.3

【表５－７】

PEx	PSyn	DAT
132	127	ESI+: 416.3
133	127	ESI+: 390.3
134	127	-
135	127	ESI+: 493.1
136	127	ESI+: 376.3
137	127	ESI+: 416.2
138	127	ESI+: 416.2
139	127	ESI+: 485.2
140	127	ESI+: 525.2
141	127	-
142	127	-
143	127	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 2.80-3.26 (10H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.41 (1H, dd)
144	144	ESI+: 446.3, 448.2
145	144	ESI+: 430.3
146	144	ESI+: 404.3
147	144	ESI+: 390.3
148	144	ESI+: 430.2
149	144	ESI+: 430.2
150	150	ESI+: 505.1, 507.1
151	150	ESI+: 555.3, 557.3
152	150	ESI+: 521.2, 523.2
153	150	ESI+: 555.3, 557.2
154	150	ESI+: 557.2
155	150	ESI+: 448.2
156	150	ESI+: 412.1, 414.1
157	150	ESI+: 641.1
158	158	ESI+: 524.2, 526.2
159	158	ESI+: 508.3
160	158	ESI+: 482.3
161	158	ESI+: 468.3
162	158	ESI+: 508.1
163	158	ESI+: 508.2
164	164	ESI+: 575.3, 577.3

【表５－８】

PEx	PSyn	DAT
165	164	ESI+: 559.3
166	164	ESI+: 533.4
167	164	ESI+: 519.4
168	164	ESI+: 559.2
169	171	ESI+: 577.2
170	164	ESI+: 559.3
171	171	ESI+: 584.3
172	171	ESI+: 541.1, 543.1
173	173	ESI+: 546.2
174	174	ESI+: 442.3
175	175	ESI+: 571.3
176	175	ESI+: 553.3
177	175	ESI+: 517.3
178	175	ESI+: 571.5
179	179	ESI+: 485.9
180	180	-
181	181	ESI+: 432.3
182	181	ESI+: 423.3
183	181	ESI+: 441.4
184	181	ESI+: 387.3
185	181	ESI+: 441.4
186	186	ESI+: 554.3
187	186	ESI+: 576.4
188	186	NMR DMSO-d6 (400 MHz): 0.97-1.00 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.52-1.55 (1H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.94-1.98 (1H, m), 2.61 (1H, t), 2.88-2.91 (1H, m), 2.97-3.12 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.25-3.29 (2H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 6.79 (1H, m), 7.27-7.37 (3H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m)
189	186	ESI+: 523.4
190	186	ESI+: 541.4
191	186	ESI+: 487.3
192	186	ESI+: 541.5
193	193	ESI+: 545.3, 547.3
194	193	ESI+: 529.3
195	193	ESI+: 503.4

【表５－９】

PEx	PSyn	DAT
196	193	ESI+: 489.3
197	193	ESI+: 529.3
198	193	ESI+: 547.3
199	193	ESI+: 511.2, 513.2
200	193	ESI+: 529.3
201	201	ESI+: 509.1
202	201	ESI+: 539.3
203	201	ESI+: 485.3
204	201	ESI+: 489.3
205	201	ESI+: 513.3
206	201	ESI+: 499.3
207	201	ESI+: 539.2
208	201	-
209	201	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 2.36-2.52 (4H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.82-3.36 (8H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 6.94-7.01 (2H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.31-7.44 (3H, m)
210	210	ESI+: 513.3
211	211	ESI+: 499.3
212	211	ESI+: 515.3
213	211	ESI+: 527.3
214	214	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.70-1.82 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.48-2.56 (2H m), 4.77-4.84 (1H, m), 6.91 (1H, d), 7.58 (2H, s), 7.81 (1H, d)
215	215	ESI+: 507.1
216	216	ESI+: 555.3
217	216	NMR CDCl3 (400 MHz): 0.91-0.94 (4H, m), 1.45 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.58 (2H, br s), 3.93-3.97 (1H, m), 4.07 (2H, br s), 6.73-6.74 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.26-7.29 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.93 (1H, d)
218	216	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.46 (9H, s), 1.76-1.81 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 2.53-2.55 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.60-3.62 (2H, m), 4.39-4.46 (2H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 6.59 (1H, d), 6.79-6.80 (1H, m), 6.97 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.15 (1H, d)

【表５－１０】

PEx	PSyn	DAT
219	216	NMR CDCl3 (400 MHz): 0.92-0.96 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.61 (2H, br s), 3.96-3.97 (1H, m), 4.46 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.15 (1H, d)
220	216	ESI+: 537.3
221	216	ESI+: 555.5
222	222	ESI+: 301.1
223	222	ESI+: 301.2, 303.2, 305.2
224	222	ESI+: 274.2, 276.1
225	225	ESI+: 233.3
226	225	ESI+: 233.3
227	225	ESI+: 206.1
228	228	ESI+: 205.3
229	228	ESI+: 205.1
230	228	ESI+: 192.0
231	231	ESI+: 565.3
232	232	ESI+: 513.4
233	232	ESI+: 466.3
234	232	ESI+: 458.3
235	232	ESI+: 430.3
236	232	ESI+: 491.4
237	232	ESI+: 434.4
238	232	ESI+: 500.4, 502.3
239	232	ESI+: 484.3
240	232	ESI+: 484.3
241	232	ESI+: 509.4
242	232	ESI+: 500.3, 502.2
243	232	ESI+: 525.2, 527.1
244	232	ESI+: 455.4
245	232	ESI+: 535.3
246	232	ESI+: 524.4
247	232	ESI+: 459.4
248	232	ESI+: 499.4
249	232	ESI+: 491.3, 493.2
250	232	ESI+: 473.4

【表５－１１】

PEx	PSyn	DAT
251	232	ESI+: 468.4
252	232	ESI+: 525.3, 527.2
253	232	ESI+: 483.3
254	232	ESI+: 502.3
255	232	ESI+: 515.4, 517.3
256	232	ESI+: 513.4
257	232	ESI+: 527.2
258	232	ESI+: 485.3
259	232	ESI+: 459.3
260	232	ESI+: 475.2, 477.2
261	232	ESI+: 499.3
262	232	ESI+: 517.3
263	232	ESI+: 481.2, 483.2
264	232	ESI+: 499.3
265	232	ESI+: 469.3
266	232	ESI+: 509.3
267	232	ESI+: 502.3
268	232	ESI+: 497.4
269	232	ESI+: 481.0
270	232	ESI+: 467.1
271	232	ESI+: 611.0
272	232	ESI+: 480.2
273	232	ESI+: 438.3
274	232	ESI+: 542.2
275	232	ESI+: 475.3
276	232	ESI+: 489.4
277	232	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.45 (9H, s), 1.60-2.05 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 3.22 (2H, br s), 3.55-3.56 (2H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 5.03 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.76-6.85 (3H, m), 8.21 (1H, d)
278	232	NMR CDCl3 (400 MHz): 0.77-0.82 (4H, m), 1.45 (9H, s), 3.26 (2H, br s), 3.55-3.56 (2H, m), 3.80-3.83 (1H, m), 4.40 (2H, t), 5.03 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.29 (1H, d), 8.21 (1H, d)

【表５－１２】

PEx	PSyn	DAT
279	232	NMR CDCl3 (400 MHz): 1.45 (9H, s), 1.61-1.86 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.60-3.62 (4H, m), 4.45 (2H, br s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.62 (1H, d), 6.76-6.85 (3H, m), 8.21 (1H, d)
280	232	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 0.76-0.81 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.22 (2H, br s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.80-3.82 (1H, m), 4.45 (2H, br s), 6.61 (1H, s), 6.75 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.26-7.29 (1H, m), 8.21 (1H, d)
281	232	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.48 (9H, s), 1.58-1.64 (1H, m), 1.79-2.00 (3H, m), 2.17-2.22 (4H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.44 (2H, br s), 4.11-4.34 (3H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.76 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.45 (1H, s)
282	232	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 0.74-0.90 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.92-1.99 (2H, m), 2.16-2.19 (2H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.46 (2H, br s), 3.77-3.81 (1H, m), 4.15-4.33 (3H, m), 6.88 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.45 (1H, s)
283	232	NMR $CDCl_3$ (400 MHz): 1.44 (9H, s), 1.57-1.68 (1H, m), 1.79-1.87 (1H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 3.11-3.12 (2H, m), 3.47 (2H, br s), 4.24 (2H, t), 4.54-4.61 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 6.75-6.83 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.44 (1H, s)
284	232	ESI+: 493.5
285	232	ESI+: 507.4
286	232	ESI+: 577.1
287	232	ESI-: 509.0
288	232	ESI+: 525.3
289	232	ESI+: 457.4
290	232	NMR CDCl3 (400 MHz): 2.36-3.47 (14H, m), 3.76-4.06 (1H, m), 4.19-4.52 (2H, m), 6.33 (1H, dd), 6.93 (2H, d), 6.99-7.07 (1H, m), 7.23-7.33 (2H, m)
291	232	ESI+: 511.5
292	232	ESI+: 525.7
293	293	ESI+: 471.3
294	294	ESI+: 685.5

【表５－１３】

PEx	PSyn	DAT
295	294	ESI+: 639.3
296	294	ESI+: 646.5
297	294	ESI+: 610.4
298	294	ESI+: 616.4
299	294	ESI+: 588.5
300	294	ESI+: 660.4
301	294	ESI+: 671.4
302	294	ESI+: 592.5
303	294	ESI+: 658.3
304	294	ESI+: 664.4
305	294	ESI+: 642.3
306	294	ESI+: 680.3, 682.3
307	294	ESI+: 682.4
308	294	ESI+: 672.2
309	294	ESI+: 656.3
310	294	ESI+: 667.4
311	294	ESI+: 683.3, 685.2
312	294	ESI+: 697.2, 699.2
313	294	ESI+: 674.4
314	294	ESI+: 627.4
315	294	ESI+: 707.4
316	294	ESI+: 696.5
317	294	ESI+: 704.4
318	294	ESI+: 691.4
319	294	ESI+: 692.5
320	294	ESI+: 631.4
321	294	ESI+: 686.3
322	294	ESI+: 617.4
323	294	ESI+: 695.3
324	294	ESI+: 671.4
325	294	ESI+: 657.4
326	294	ESI+: 664.3, 666.3
327	294	ESI+: 649.3, 651.2
328	294	ESI+: 663.3, 665.3
329	294	ESI+: 692.4

【表５－１４】

PEx	PSyn	DAT
330	294	ESI+: 645.5
331	294	ESI+: 646.5
332	294	ESI+: 663.4
333	294	ESI+: 662.4
334	294	ESI+: 697.3, 699.3
335	294	ESI+: 655.4
336	294	ESI+: 674.4
337	294	ESI+: 687.3, 689.3
338	294	ESI+: 673.3, 675.3
339	294	ESI+: 685.5
340	294	ESI+: 699.3
341	294	ESI+: 698.2, 700.2
342	294	ESI+: 643.4
343	294	ESI+: 629.4
344	294	ESI+: 644.4
345	294	ESI+: 657.4
346	294	ESI+: 631.4
347	294	ESI+: 700.3, 702.3
348	294	ESI+: 684.3
349	294	ESI+: 617.4
350	294	ESI+: 647.3, 649.2
351	294	ESI+: 633.2, 635.2
352	294	ESI+: 648.2, 650.2
353	294	ESI+: 671.4
354	294	ESI+: 672.4
355	294	ESI+: 675.4
356	294	ESI+: 657.4
357	294	ESI+: 671.4
358	294	ESI+: 672.4
359	294	ESI+: 653.4, 655.3
360	294	ESI+: 639.3, 641.4
361	294	ESI+: 654.3, 656.3
362	294	ESI+: 684.4
363	294	ESI+: 641.4
364	294	ESI+: 642.4

【表５－１５】

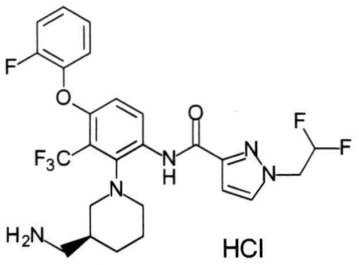
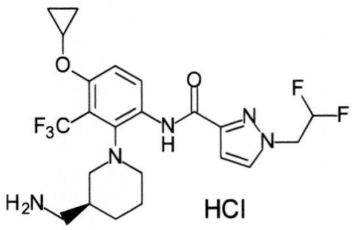
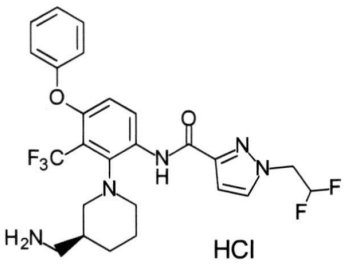
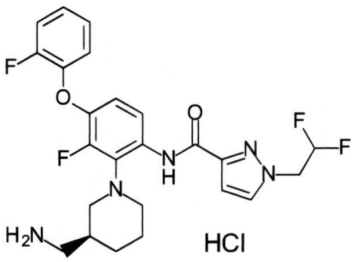
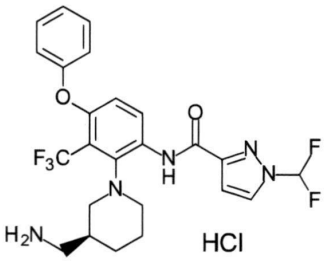
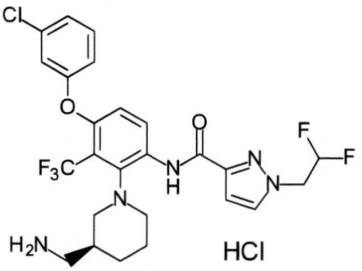
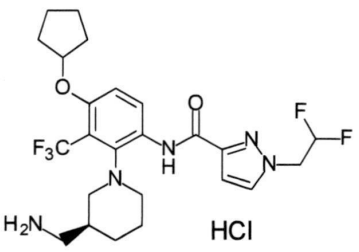
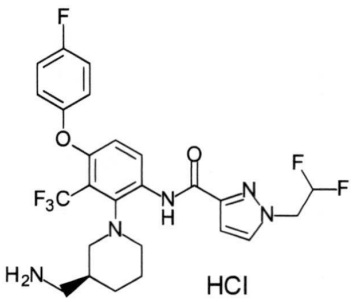
PEx	PSyn	DAT
365	294	ESI+: 681.4
366	294	ESI+: 682.3
367	294	ESI+: 657.4
368	294	ESI+: 674.4
369	294	ESI+: 669.5
370	294	ESI+: 670.5
371	294	ESI+: 654.0
372	294	ESI+: 653.1
373	294	ESI+: 639.3
374	294	ESI+: 769.0
375	294	ESI+: 652.2
376	294	ESI+: 610.1
377	294	ESI+: 712.7
378	294	ESI+: 648.4
379	294	ESI+: 662.3
380	294	ESI+: 663.2
381	294	ESI+: 649.4
382	294	ESI+: 677.5
383	294	ESI+: 663.3
384	294	ESI+: 676.4
385	294	ESI+: 639.5
386	294	ESI+: 650.3
387	294	ESI+: 627.4
388	294	ESI+: 666.3
389	294	ESI+: 680.3
390	294	ESI+: 772.4
391	294	ESI+: 683.2
392	294	ESI+: 697.4
393	294	ESI+: 640.4
394	294	ESI+: 684.4
395	294	ESI+: 630.4
396	294	ESI+: 629.3
397	294	ESI+: 632.3
398	294	ESI+: 617.4
399	294	ESI+: 698.6

【表５－１６】

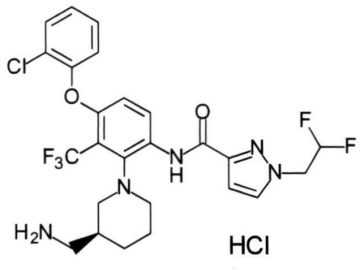
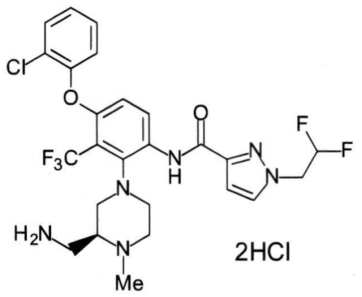
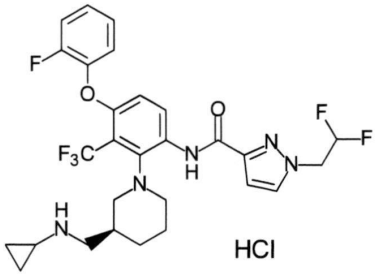
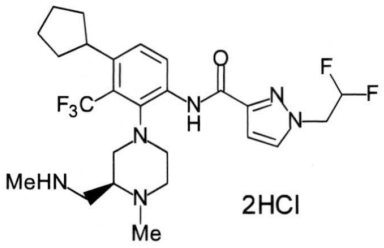
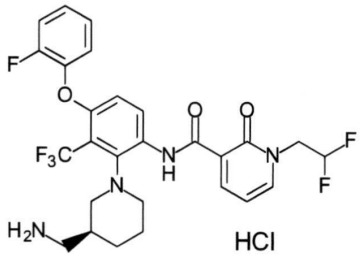
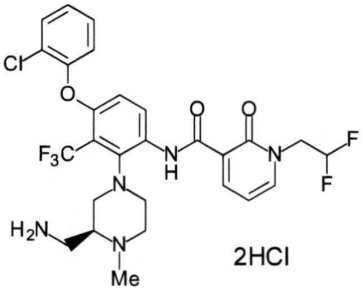
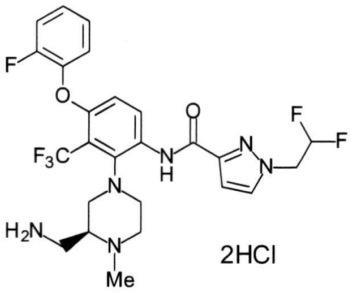
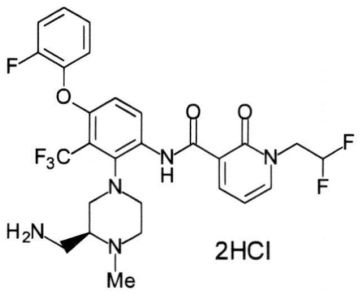
PEx	PSyn	DAT
400	294	ESI+: 631.6
401	294	ESI+: 683.5
402	294	ESI+: 697.5
403	403	ESI+: 673.1
404	404	ESI+: 650.3
405	405	ESI+: 664.3

【０１３９】

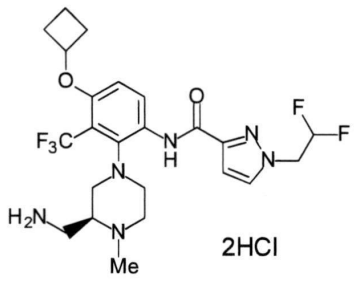
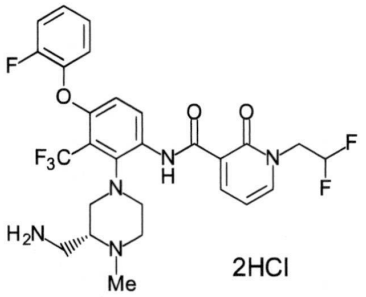
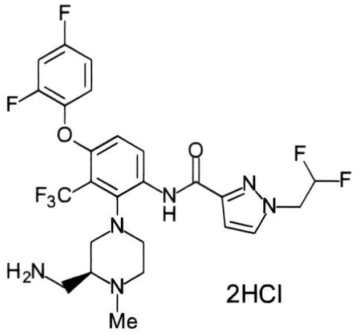
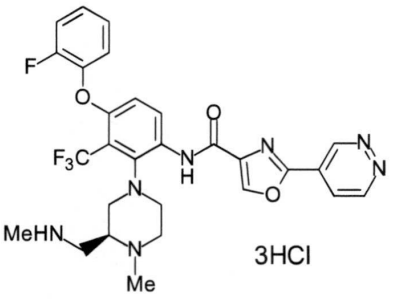
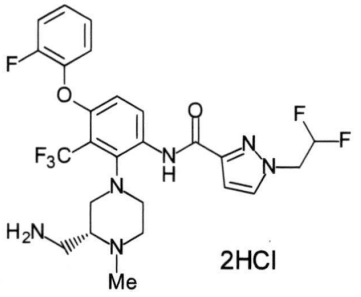
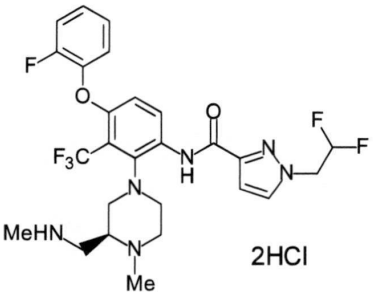
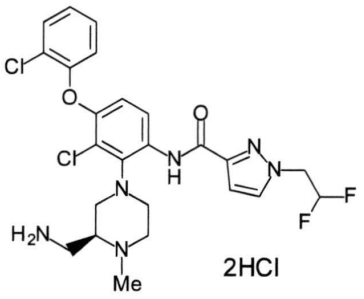
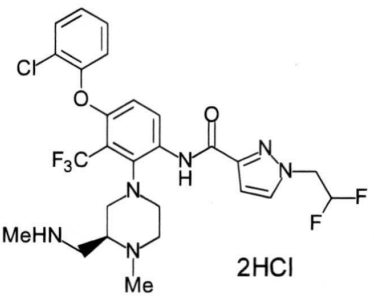
【表６－１】

Ex	Str	Ex	Str
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

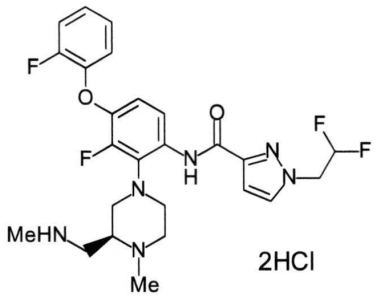
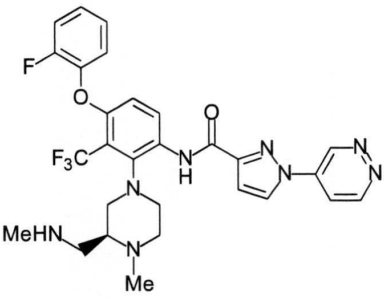
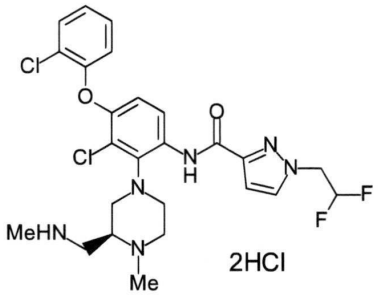
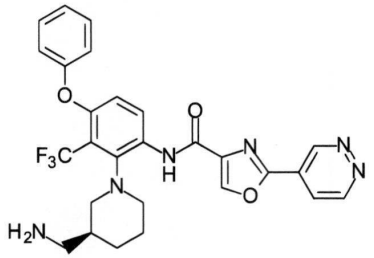
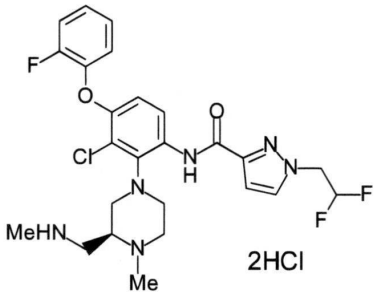
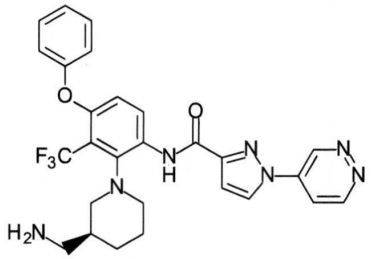
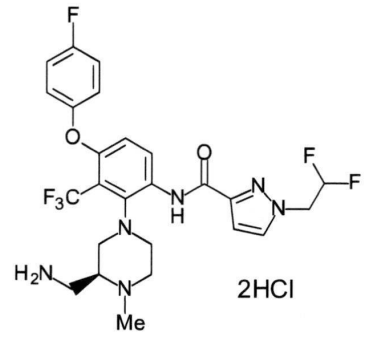
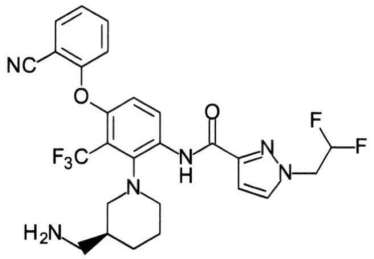
【表６－２】

Ex	Str	Ex	Str
9	 HCl	13	 2HCl
10	 HCl	14	 2HCl
11	 HCl	15	 2HCl
12	 2HCl	16	 2HCl

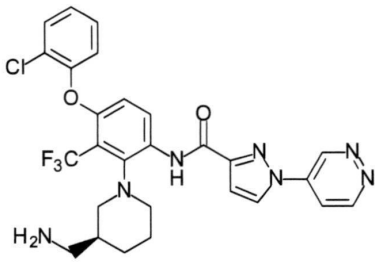
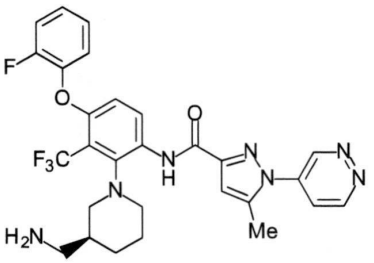
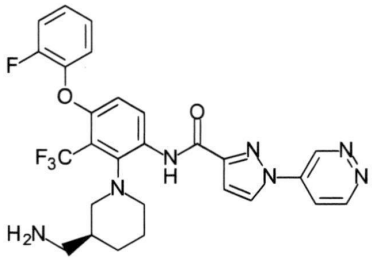
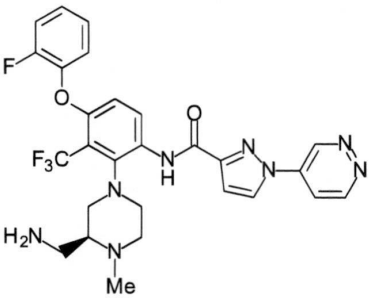
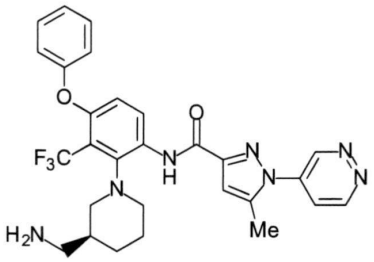
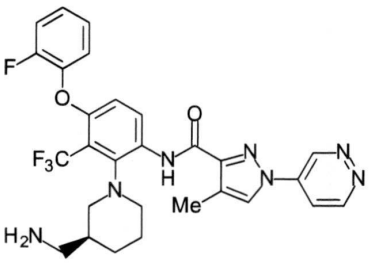
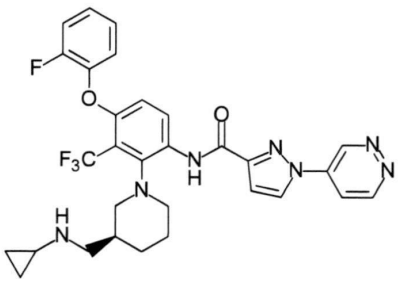
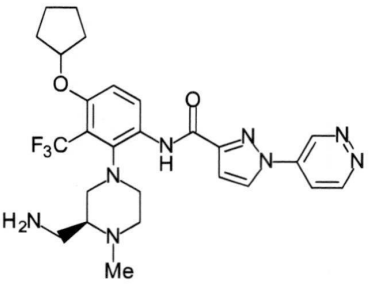
【表６－３】

Ex	Str	Ex	Str
17	 2HCl	21	 2HCl
18	 2HCl	22	 3HCl
19	 2HCl	23	 2HCl
20	 2HCl	24	 2HCl

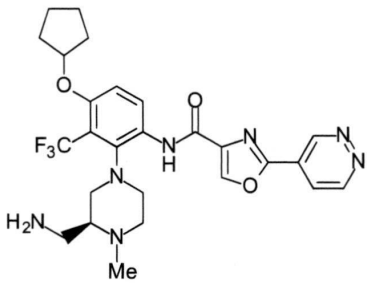
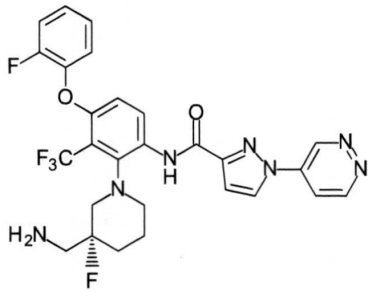
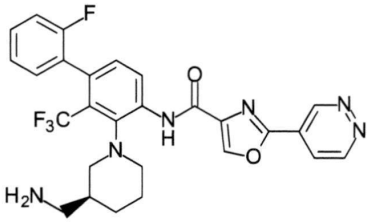
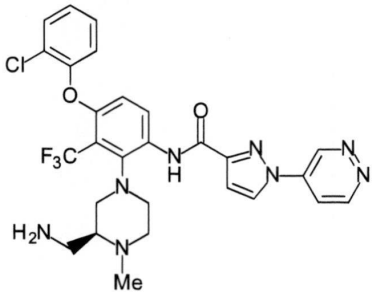
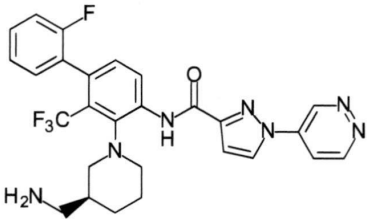
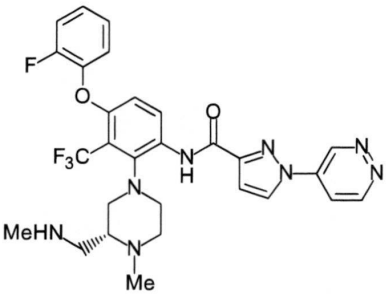
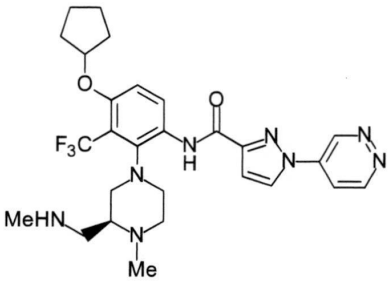
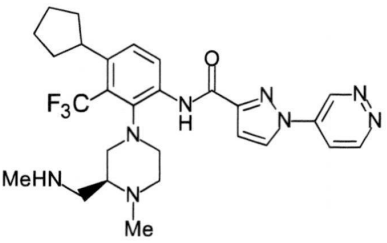
【表６－４】

Ex	Str	Ex	Str
25		29	
26		30	
27		31	
28		32	

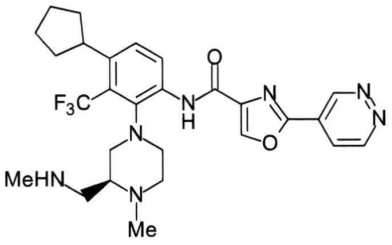
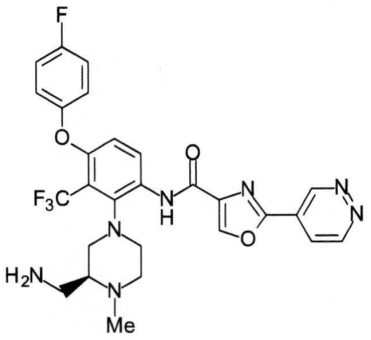
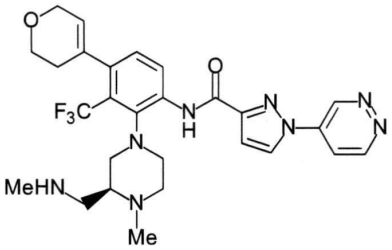
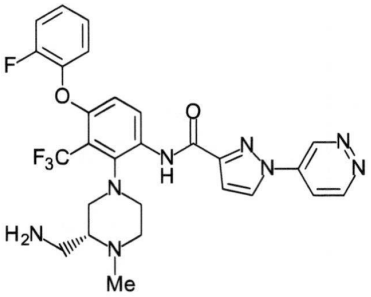
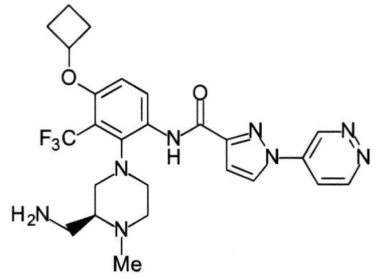
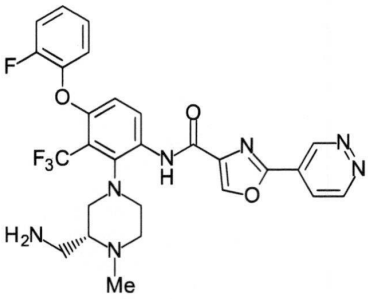
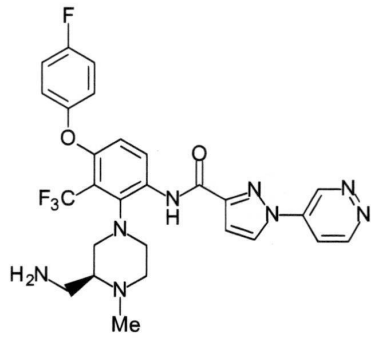
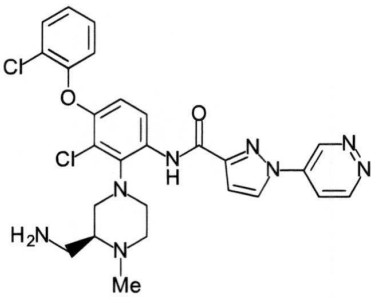
【表６－５】

Ex	Str	Ex	Str
33		37	
34		38	
35		39	
36		40	

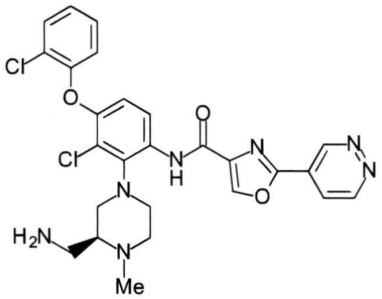
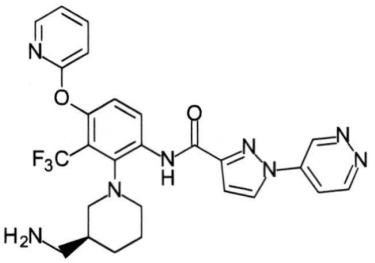
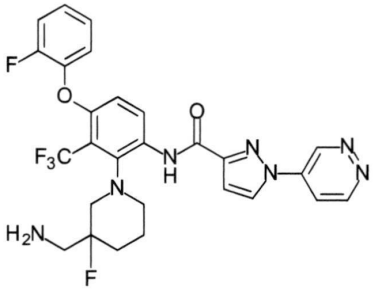
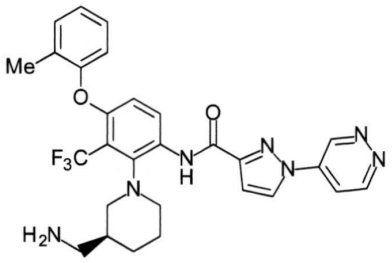
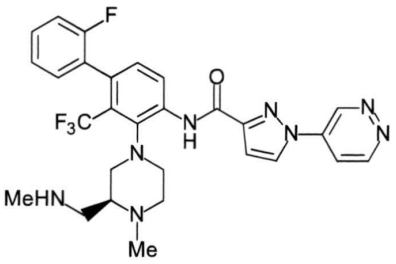
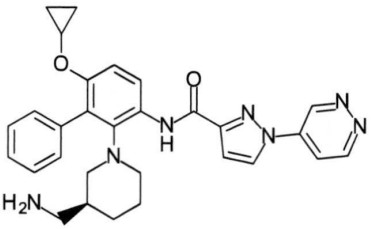
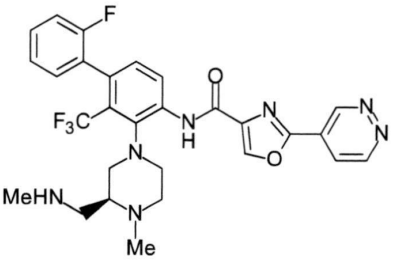
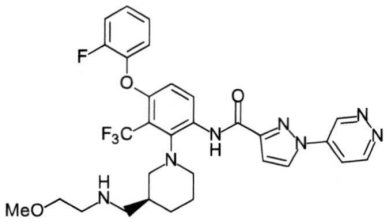
【表６－６】

Ex	Str	Ex	Str
41		45	
42		46	
43		47	
44		48	

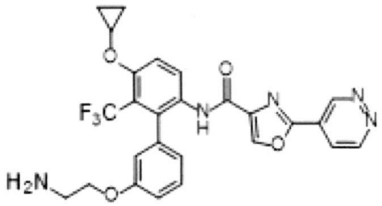
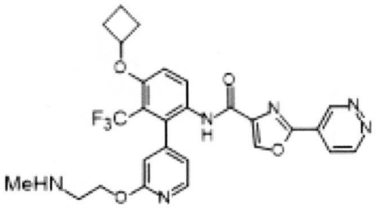
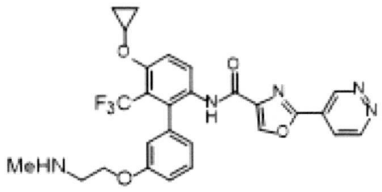
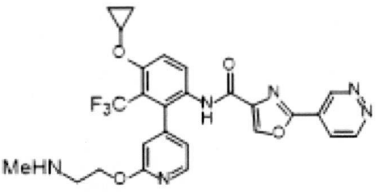
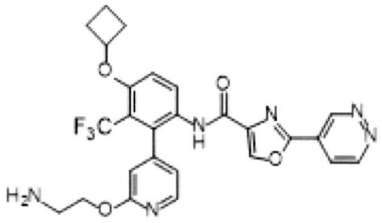
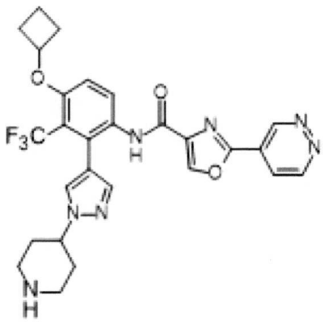
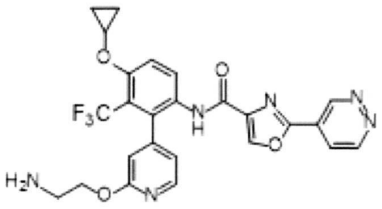
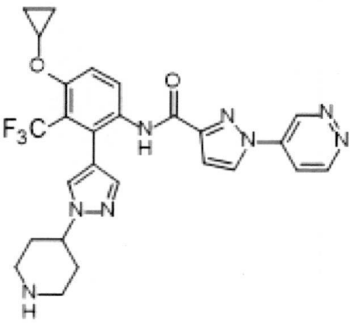
【表６－７】

Ex	Str	Ex	Str
49		53	
50		54	
51		55	
52		56	

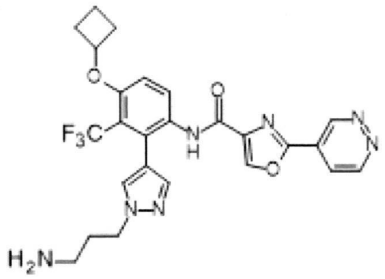
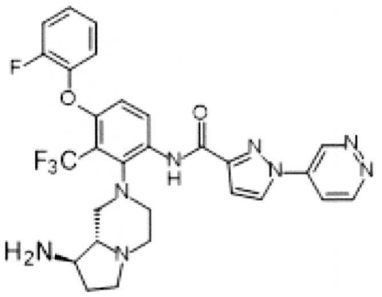
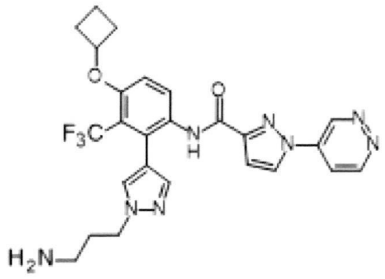
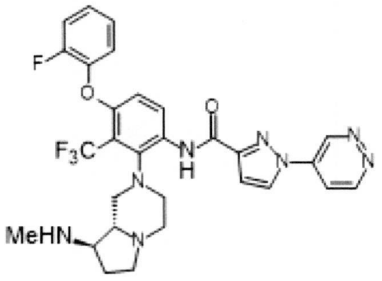
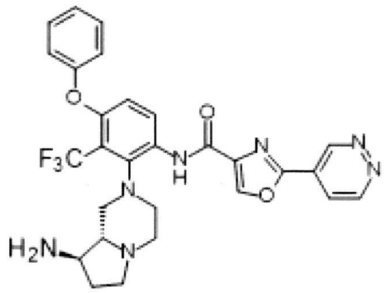
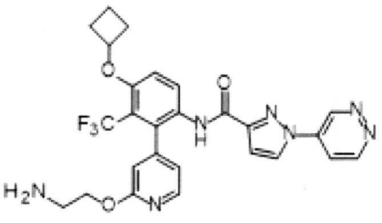
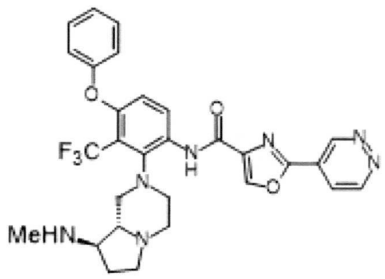
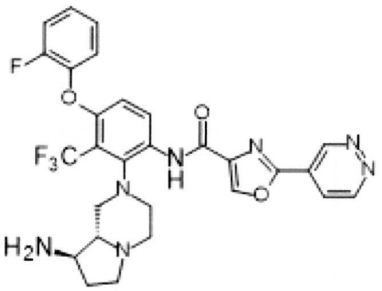
【表６－８】

Ex	Str	Ex	Str
57		61	
58		62	
59		63	
60		64	

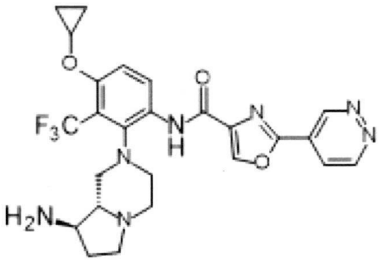
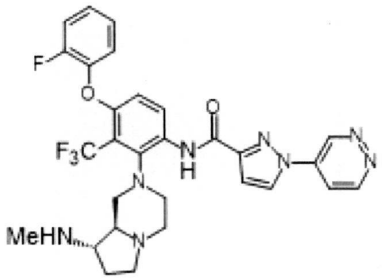
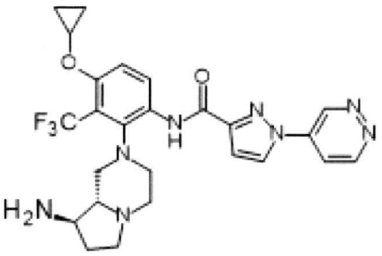
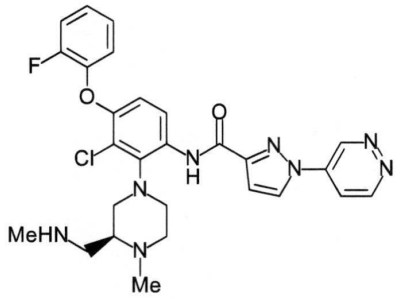
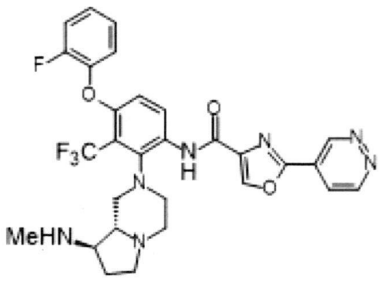
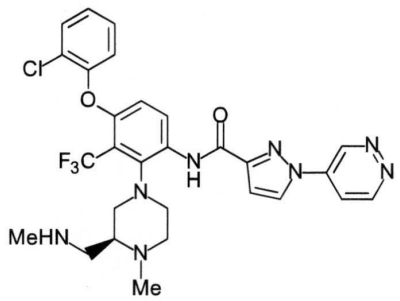
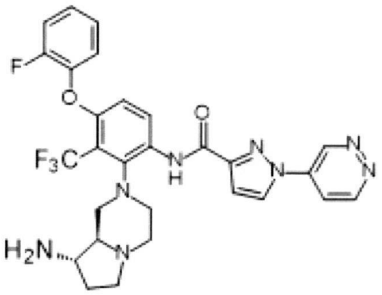
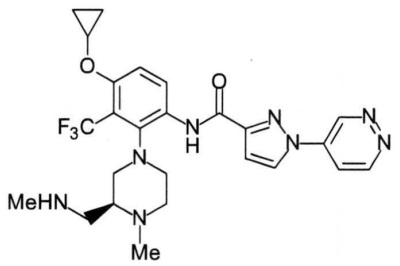
【表６－９】

Ex	Str	Ex	Str
65		69	
66		70	
67		71	
68		72	

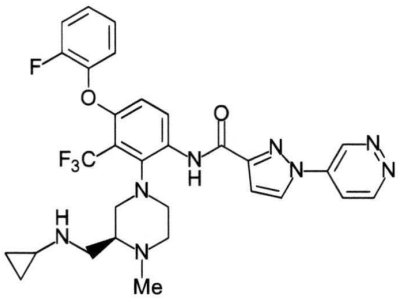
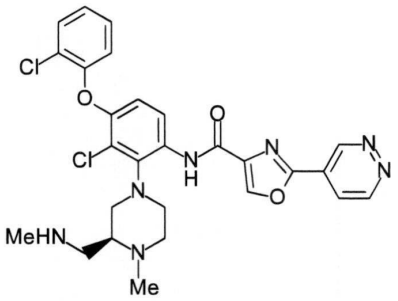
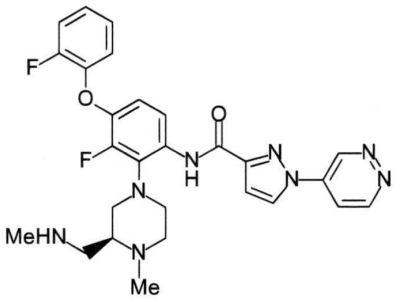
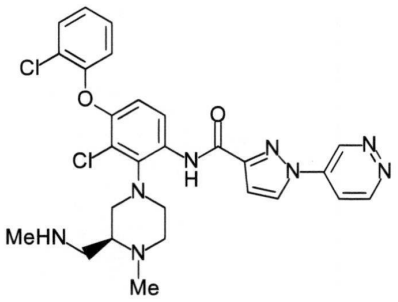
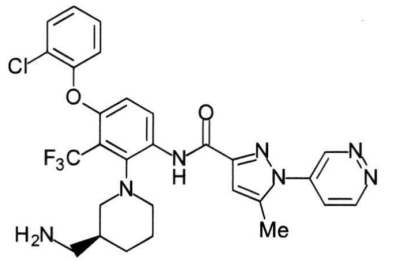
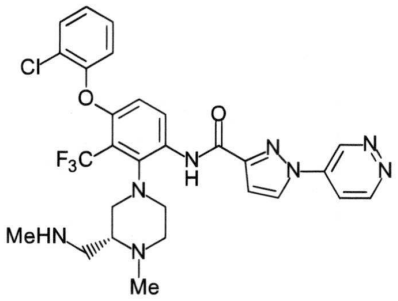
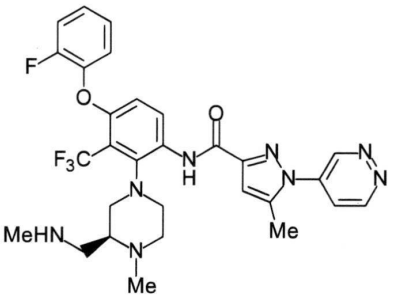
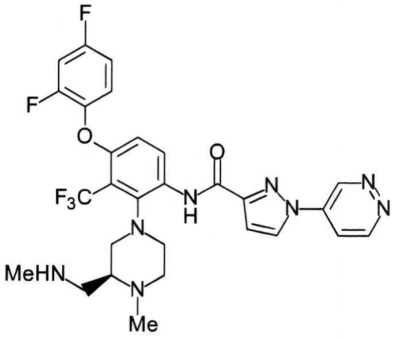
【表６－１０】

Ex	Str	Ex	Str
73		77	
74		78	
75		79	
76		80	

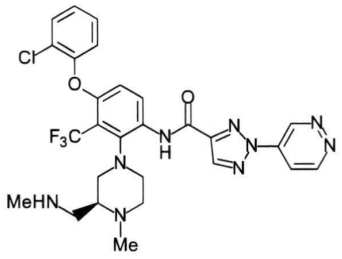
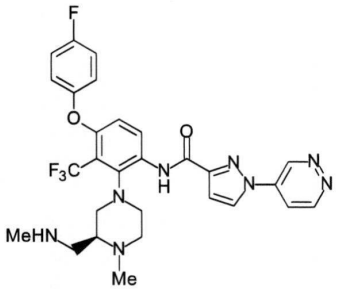
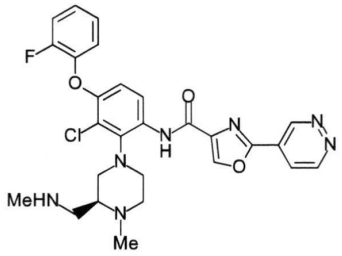
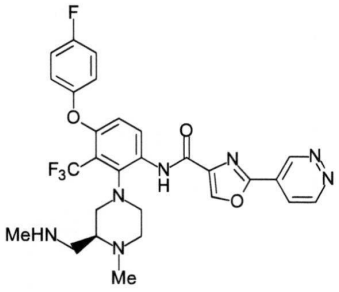
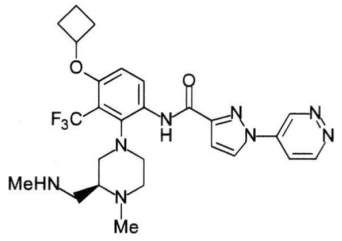
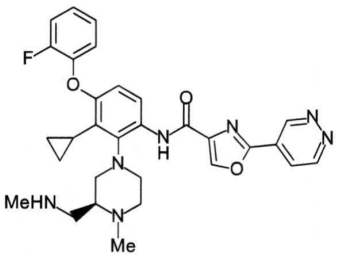
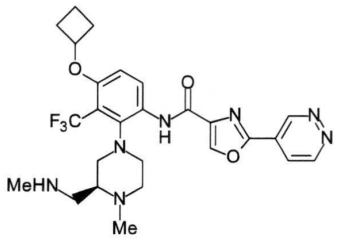
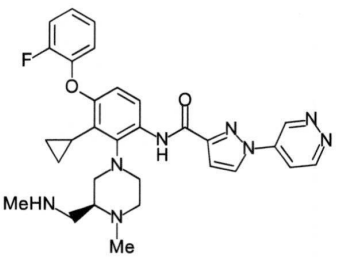
【表６－１１】

Ex	Str	Ex	Str
81		85	
82		86	
83		87	
84		88	

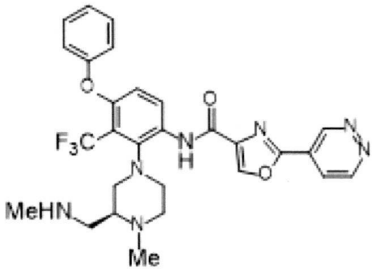
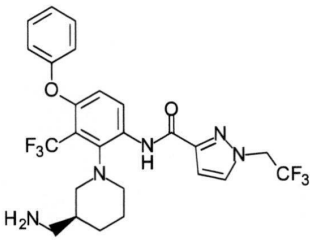
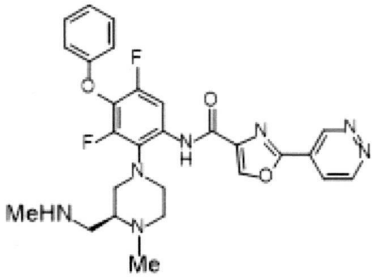
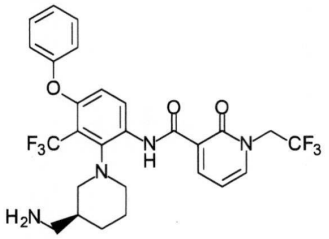
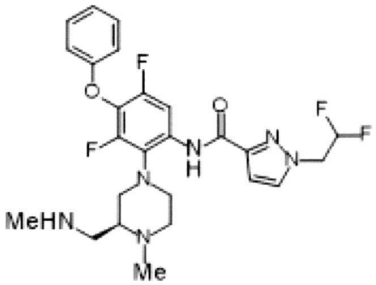
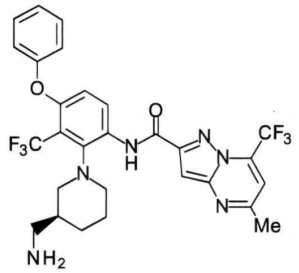
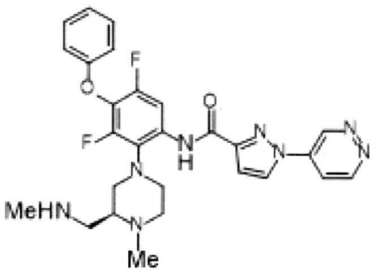
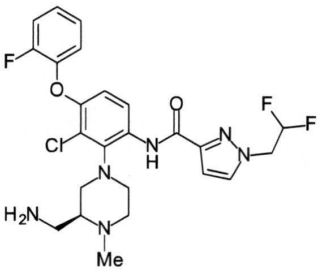
【表６－１２】

Ex	Str	Ex	Str
89		93	
90		94	
91		95	
92		96	

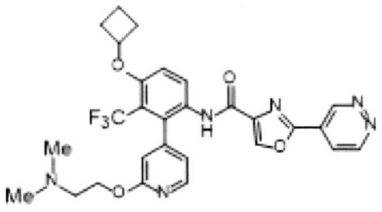
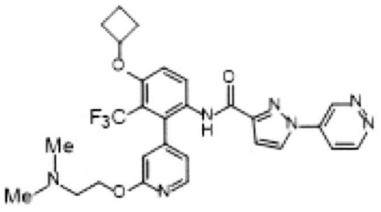
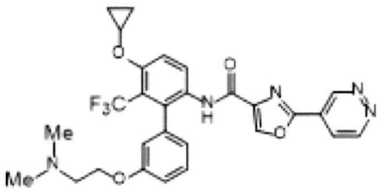
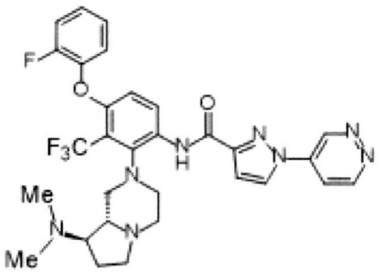
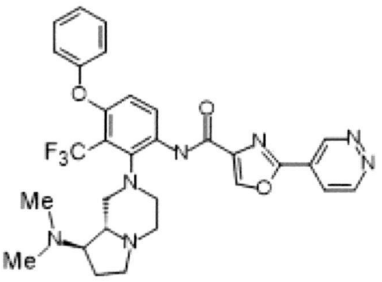
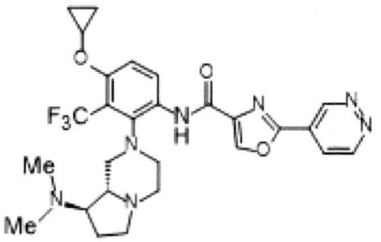
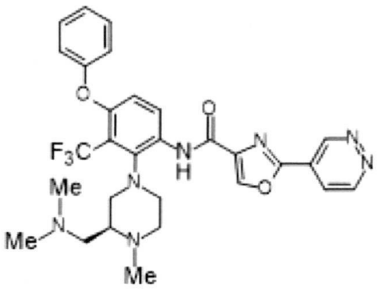
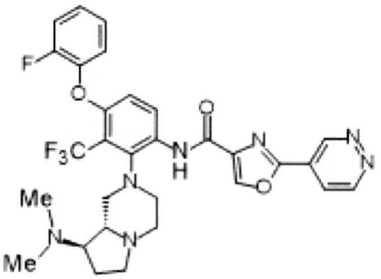
【表６－１３】

Ex	Str	Ex	Str
97		101	
98		102	
99		103	
100		104	

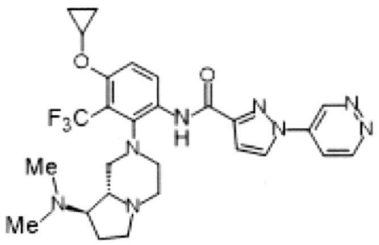
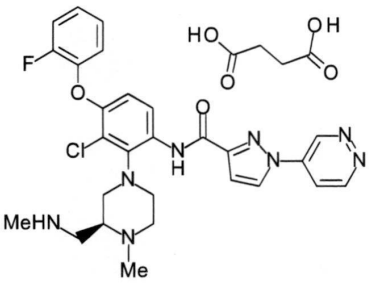
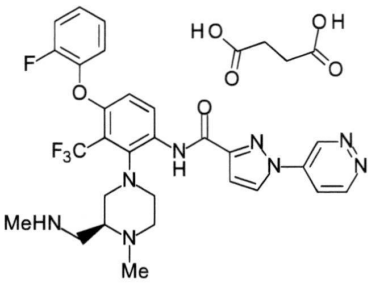
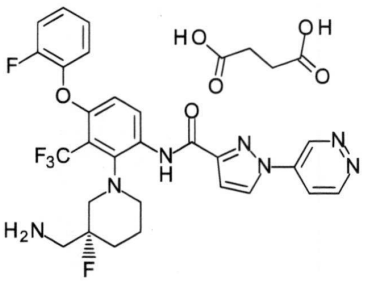
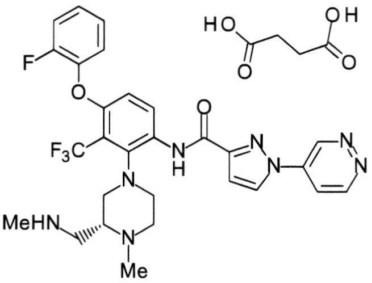
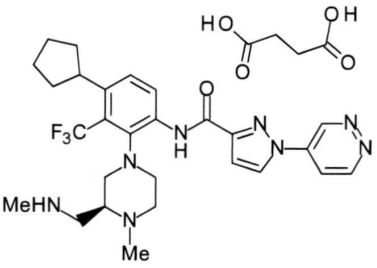
【表６－１４】

Ex	Str	Ex	Str
105		109	
106		110	
107		111	
108		112	

【表６－１５】

Ex	Str	Ex	Str
113		117	
114		118	
115		119	
116		120	

【表６－１６】

Ex	Str	Ex	Str
121		125	
122		126	
123			
124			

【０１４０】

【表７－１】

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 542.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.07-1.21 (1H, m), 1.39-2.33 (3H, m), 2.61-3.19 (6H, m), 3.34-3.67 (1H, m), 4.74-4.93 (2H, m), 6.26-6.62 (1H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.91 (3H, br s), 8.00-8.05 (1H, m), 8.39-10.30 (2H, m)
2	1	ESI+: 524.4
3	1	ESI+: 510.3
4	1	ESI+: 516.4
5	1	ESI+: 488.4
6	1	ESI+: 492.4
7	1	ESI+: 558.4, 560.4
8	1	ESI+: 542.2
9	1	ESI+: 558.3, 560.3
10	1	ESI+: 582.4
11	1	ESI+: 569.3
12	1	ESI+: 557.4
13	1	ESI+: 573.2, 575.2 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.78-4.07 (12H, m), 4.76-5.33 (2H, m), 6.34-6.70 (1H, m), 6.87-7.12 (3H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.33-7.45 (1H, m), 7.63 (1H, dd), 7.96-8.10 (1H, m), 8.13-8.70 (4H, m), 9.40-10.04 (1H, m), 11.82-12.65 (1H, m)
14	1	ESI+: 529.3
15	1	ESI+: 600.2, 602.2
16	1	ESI+: 584.3
17	1	ESI+: 517.3
18	1	ESI+: 575.3
19	1	ESI+: 557.3

【表７－２】

Ex	Syn	DAT
20	1	ESI+: 539.3, 541.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.76-4.49 (12H, m), 4.79-5.19 (2H, m), 6.32-6.69 (1H, m), 6.83-6.97 (2H, m), 6.97-7.11 (1H, m), 7.17-7.27 (1H, m), 7.31-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.09-8.57 (4H, m), 9.71-10.43 (1H, m), 11.50-12.37 (1H, m)
21	1	ESI+: 584.4
22	22	ESI+: 586.4
23	22	ESI+: 571.4
24	22	ESI+: 587.3, 589.3
25	22	ESI+: 521.4
26	22	ESI+: 553.3, 555.3
27	22	ESI+: 537.2, 539.3
28	1	ESI+: 557.3
29	29	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.47 (1H, br s), 2.13-2.19 (3H, m), 2.23-2.58 (5H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.00-3.46 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.05-7.15 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.15-8.70 (2H, m), 8.96-9.04 (1H, m), 9.39-9.49 (1H, m), 10.01-10.17 (2H, m)
30	29	ESI+: 539.3
31	29	ESI+: 538.3
32	29	ESI+: 549.4
33	29	ESI+: 572.3, 574.3
34	29	ESI+: 556.4
35	29	ESI+: 552.4
36	29	ESI+: 596.4
37	29	ESI+: 570.4
38	29	ESI+: 571.4
39	29	ESI+: 570.4
40	29	ESI+: 545.4
41	29	ESI+: 546.4
42	29	ESI+: 541.4
43	29	ESI+: 540.4
44	86	ESI+: 559.4

【表７－３】

Ex	Syn	DAT
45	29	ESI+: 574.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.54-1.89 (4H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.34-2.48 (1H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.12-3.29 (2H, m), 6.93-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (1H, m), 7.19-7.28 (3H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 8.17-8.77 (2H, m), 8.99 (1H, d), 9.42-9.48 (1H, m), 9.94-10.38 (2H, m)
46	29	ESI+: 587.2, 589.2
47	29	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.46 (1H, br s), 2.13-2.18 (3H, m), 2.22-2.57 (5H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 2.99-3.47 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.06-7.15 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.13-8.69 (2H, m), 8.96-9.04 (1H, m), 9.39-9.48 (1H, m), 10.01-10.18 (2H, m)
48	29	ESI+: 543.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.52-1.72 (4H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 1.92-2.06 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.74 (7H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 2.92-3.44 (4H, m), 7.23 (1H, d), 7.46-7.55 (1H, m), 8.23-8.70 (2H, m), 8.94-9.07 (1H, m), 9.38-9.48 (1H, m), 10.01-10.06 (1H, m), 10.11 (1H, s)
49	29	ESI+: 544.3
50	29	ESI+: 557.3
51	29	ESI+: 531.3
52	29	ESI+: 571.3
53	29	ESI+: 572.3
54	29	ESI+: 571.3
55	29	ESI+: 572.3
56	29	ESI+: 553.3, 555.3
57	29	ESI+: 554.3, 556.3
58	29	ESI+: 574.3
59	29	ESI+: 569.4
60	29	ESI+: 570.4
61	29	ESI+: 539.0
62	29	ESI+: 552.0

【表７－４】

Ex	Syn	DAT
63	29	ESI+: 510.2
64	29	ESI+: 614.1
65	29	ESI+: 526.3
66	29	ESI+: 540.4
67	29	ESI+: 541.4
68	29	ESI+: 527.4
69	29	ESI+: 555.3
70	29	ESI+: 541.3
71	29	ESI+: 554.5
72	29	ESI+: 539.3
73	29	ESI+: 528.4
74	29	ESI+: 527.2
75	29	ESI+: 566.3
76	29	ESI+: 580.3
77	29	ESI+: 583.2
78	29	ESI+: 597.4
79	29	ESI+: 540.2
80	29	ESI+: 584.3 NMR DMSO-d6 (400 MHz): 1.40-1.46 (1H, m), 2.09-2.71 (4H, m), 2.88-3.60 (7H, m), 7.00-7.27 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 8.11-8.74 (2H, m), 9.20-9.23 (1H, m), 9.51-9.56 (1H, m), 9.92 (1H, s), 10.24 (1H, s)
81	29	ESI+: 530.3
82	29	ESI+: 529.5
83	29	ESI+: 598.4
84	29	ESI+: 583.4
85	29	ESI+: 597.4
86	86	ESI+: 551.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.53 (1H, br s), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.37-2.74 (3H, m), 2.77-3.06 (3H, m), 3.32-3.57 (2H, m), 3.63-3.76 (1H, m), 6.92-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, d), 7.12-7.29 (3H, m), 7.33-7.46 (1H, m), 8.13-8.56 (2H, m), 8.96-9.07 (1H, m), 9.45 (1H, d), 10.07 (1H, s), 10.59 (1H, s)
87	86	ESI+: 601.4, 603.4

【表７－５】

Ex	Syn	DAT
88	86	ESI+: 531.4
89	86	ESI+: 611.4
90	86	ESI+: 535.4
91	29	ESI+: 586.2, 588.2
92	86	ESI+: 599.4
93	86	ESI+: 568.3, 570.3
94	86	ESI+: 567.3, 569.2
95	86	ESI+: 601.4, 603.4
96	86	ESI+: 603.3
97	86	ESI+: 602.2, 604.2
98	86	ESI+: 552.3
99	86	ESI+: 545.3
100	86	ESI+: 546.4
101	86	ESI+: 585.4
102	86	ESI+: 586.4
103	86	ESI+: 558.0
104	86	ESI+: 557.1
105	86	ESI+: 568.2
106	86	ESI+: 536.3
107	86	ESI+: 521.4
108	86	ESI+: 535.4
109	109	ESI+: 542.5
110	109	ESI+: 569.5
111	109	ESI+: 593.5
112	112	ESI+: 523.0
113	113	ESI+: 569.3
114	113	ESI+: 554.2
115	113	ESI+: 594.3
116	113	ESI+: 582.4
117	113	ESI+: 568.2
118	113	ESI+: 611.4
119	113	ESI+: 558.4
120	113	ESI+: 612.4
121	113	ESI+: 557.3

【表７－６】

Ex	Syn	DAT
122	122	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.22-2.54 (11H, m), 2.55-2.76 (3H, m), 2.82-2.98 (3H, m), 3.01-3.30 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.19-7.28 (3H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 8.09-8.66 (2H, m), 8.96-9.05 (1H, m), 9.39-9.50 (1H, m), 9.99-10.14 (2H, m) 2θ(°)＝8.4, 9.9, 10.5, 11.2, 11.4, 14.7, 16.3, 19.2, 22.2, 24.0
123	123	ESI+: 585.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.21-2.54 (11H, m), 2.56-2.77 (3H, m), 2.82-2.99 (3H, m), 3.01-3.28 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.06-7.17 (1H, m), 7.19-7.30 (3H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 8.04-8.66 (2H, m), 8.96-9.05 (1H, m), 9.39-9.50 (1H, m), 9.99-10.18 (2H, m) 2θ(°)＝8.4, 9.9, 10.5, 11.2, 11.4, 14.7, 16.3, 19.2, 22.2, 24.0
124	123	ESI+: 543.5 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.47-1.75 (4H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 2.20-2.41 (11H, m), 2.53-2.80 (3H, m), 2.80-3.08 (6H, m), 7.24 (1H, br s), 7.47-7.58 (1H, m), 8.15-8.76 (2H, m), 8.94-9.14 (1H, m), 9.37-9.55 (1H, m), 9.95-10.23 (2H, m) 2θ(°)＝7.7, 8.1, 11.6, 12.8, 20.3, 20.7, 22.3
125	123	ESI+: 551.4, 553.3 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 2.32 (4H, s), 2.34-2.69 (8H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.84-2.95 (2H, m), 2.95-3.03 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 6.92-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.14-7.29 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 8.10-8.53 (2H, m), 8.97-9.04 (1H, m), 9.46 (1H, d), 9.95-10.10 (1H, m), 10.54 (1H, s) 2θ(°)＝7.0, 10.5, 12.1, 14.4, 14.6, 17.8, 19.3, 19.9, 20.2, 21.2

【表７－７】

Ex	Syn	DAT
126	126	ESI+: 574.4 NMR DMSO-d6 (500 MHz): 1.57-1.86 (2H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 2.35 (4H, s), 2.38-2.47 (1H, m), 2.85-3.30 (6H, m), 6.92-7.07 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.18-7.29 (3H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 8.16-8.77 (2H, m), 9.00 (1H, d), 9.41-9.50 (1H, m), 9.94-10.35 (2H, m) 2θ(°)＝9.4, 10.7, 12.3, 13.2, 14.0, 16.8, 20.7, 21.1, 23.0, 23.5

【産業上の利用可能性】

【０１４１】

本発明化合物又はその塩は、ＤＧＫζ阻害剤として有用であり、医薬組成物、例えば免疫細胞活性化に関連するがん、又は、抗ＰＤ-１抗体/抗ＰＤ-Ｌ１抗体療法に耐性を有するがんの治療用医薬組成物の有効成分として使用しうる。

フロントページの続き

(51)国際特許分類
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

FI
C07D 403/12
A61K 31/496
C07D 413/14
A61K 31/501
C07D 403/14
C07D 405/14
C07D 401/14
C07D 413/04
C07D 487/04 140
C07D 487/04 142
A61K 31/519

(72)発明者 渡邊 英之
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 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 神川 晃雄
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 鷲尾 卓哉
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 関 陽平
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
(72)発明者 奥山 圭一郎
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 池田 収
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 冨山 泰
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社内
(72)発明者 岩井 辰憲
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社内
(72)発明者 中村 章彦
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社内
(72)発明者 宮坂 晃三
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原１９８ 壽製薬株式会社内
審査官 三木 寛

(56)参考文献
国際公開第２０２０／００６０１８（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００５／０２６６５１０（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２００７／１２３２６９（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／０５４７０２（WO，Ａ１）
特表２０２０－５３２５６１（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５２４６７７（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５２８５２０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０２１／１３２４２２（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４０１／１２
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ａ６１Ｋ ３１／４５４
Ａ６１Ｋ ３１／４５４５
Ｃ０７Ｄ ４０３／１２

A61K 31/496
C07D 413/14
A61K 31/501
C07D 403/14
C07D 405/14
C07D 401/14
C07D 413/04
C07D 487/04
A61K 31/519
CAplus/REGISTRY(STN)