

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年5月9日(09.05.2019)



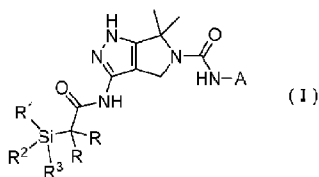
(10) 国際公開番号

WO 2019/088016 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/695 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/040085
- (22) 国際出願日: 2018年10月29日(29.10.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2017-208951 2017年10月30日(30.10.2017) JP
- (71) 出願人: 宇部興産株式会社(UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者: 阿賀 康弘(AGA Yasuhiro); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 小木 彩矢佳(OGI Sayaka); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号丸の内 M Y P L A Z A
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION ADMINISTERED IN COMBINATION WITH SUBSTITUTED DIHYDROPYRROLOPYRAZOLE COMPOUND AND IMMUNOTHERAPEUTIC AGENT

(54) 発明の名称: 置換ジヒドロピロロピラゾール化合物および免疫療法剤が組み合わせて投与される医薬組成物



(57) Abstract: This pharmaceutical composition is characterized by comprising: a compound represented by formula (1) [in formula, two R's each independently represent a C₁₋₃ alkyl group or groups that are bonded to each other to form a C₂₋₅ alkylene group, A represents an optionally substituted C₆₋₁₀ aryl group or an optionally substituted heteroaryl group, and R¹, R², and R³ each independently represent an optionally substituted linear or branched C₁₋₄ alkyl group]; or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein the pharmaceutical composition is administered in combination with an immunotherapeutic agent.

(57) 要約: 一般式(1): [式中、2つのRは、それぞれ独立にC₁₋₃アルキル基を示す、または、互いに結合してC₂₋₅アルキレン基を形成している基を示し、Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル基、または、置換されていてもよいヘテロアリアル基を示し、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す]で表される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。



SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：

置換ジヒドロピロロピラゾール化合物および免疫療法剤が組み合わせて投与される医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、置換ジヒドロピロロピラゾール化合物またはその薬理上許容される塩、および、免疫療法剤が、組み合わせて投与される医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] CDK（サイクリン依存性キナーゼ）は、細胞周期のDNA合成（S期）への導入及び分裂期（M期）等に関与する細胞増殖の制御因子であり、多くの種類が知られている。また、CDKは、その3次元構造における活性ループ（Tループ）のスレオニン残基がリン酸化または脱リン酸化されることにより、その活性化が多段階で制御されている。CDKの特定のスレオニン残基がリン酸化されると、特定のサイクリンとの複合体を形成し、活性化される。細胞周期制御に重要な本複合体は、CDK1、CDK2／サイクリンA、CDK1／サイクリンB1～B3およびCDK2、CDK4、CDK5、CDK6／サイクリンD1～D3、CDK2／サイクリンEを含み、各々、細胞周期の特定の時期に関与している。またCDK7は、後生動物において、サイクリンHおよびMAT1とともにCDK活性化キナーゼ（CAK：CDK-activating kinase）を形成しており、細胞周期の進行に必要なCDK（例えば、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6）のリン酸化に関与している（非特許文献1参照）。

[0003] CDKの異常な活性化による細胞の過増殖は多くのがんに共通する特徴であり、これはがん細胞の細胞周期制御に関わるチェックポイント機能の喪失と関連することが知られている（非特許文献2参照）。また、CDKは細胞周期制御以外にも機能をもつことが知られており、CDK7はRNAポリメ

ラーゼII (RNAPII) のCOOH-terminal domainのセリンをリン酸化してRNAPIIのDNAへの結合とelongationを促し転写を正にコントロールすることが知られている（非特許文献3参照）。

[0004] CDK7阻害剤は、種々のがん細胞の細胞増殖試験やマウス担がんモデルに対して効果を示しており、その阻害は抗がん剤として有用であると期待される（特許文献1、非特許文献4、5参照）。

[0005] 癌の特徴である遺伝子的なおよびエピジェネティックな変化は、免疫系が認識し、腫瘍細胞とその健全な同等物を区別するために使用できる抗原をもたらす。原則的に、これは、免疫系が腫瘍を制御するための強力な武器となることができることを意味する。しかし、現実には、免疫系は、通常、腫瘍細胞に対する強力な応答を提供しない。T細胞の活性化は、細胞膜上に発現する抗原レセプター（TCR）を介した刺激と、共役刺激分子群を介した補助刺激により、正や負に制御されている。活性化したT細胞は負のフィードバックとして働くCTLA-4やPD-1などの分子によって抑制されるが、このしくみを癌細胞が利用し、活性化したT細胞を抑制することで、癌細胞は免疫監視機構から逃避し、増殖をし続ける。

[0006] そのため、癌細胞によるT細胞の抑制を回避する方法として、T細胞上の抑制性共役刺激分子に対する阻害抗体で処理することより、T細胞活性化を誘導することが癌治療に有効であると考えられ、非特許文献6には、癌治療における新たな標的として、T細胞の抑制に関わるPD-1（T細胞上に発現）、PD-L1、またはPD-L2（癌細胞上に発現）に注目し、PD-1、PD-L1、またはPD-L2を阻害する物質による免疫機能の回復、さらには賦活機構を介した癌細胞の増殖抑制に基づいた抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、または抗PD-L2抗体を含有する免疫療法剤に関する技術が開示されている。

[0007] 免疫療法剤については、近年高い治療効果が認められているが、効果の得られない症例や、十分な効果が認められていない症例もあり（非特許文献7

参照)、これらの症例で効果を上げるための新しい方法の開発が課題となっている。

[0008] 上記課題解決の方法の一つとして、様々な併用療法 (combination therapy) が実施されている (非特許文献8参照)。ここで、特許文献1には免疫チェックポイント阻害剤とCDK7阻害剤との組み合わせについて開示されているものの、実際に免疫療法剤とCDK7阻害剤の併用療法が実施された例はまだ報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第2016/204153号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Journal of Cell Science 2005, 118 (20), 5171-5180.

非特許文献2：Nature Reviews Cancer 2009, 9, 153-166.

非特許文献3：Biochim Biophys Acta 2004, 1677, 64-73.

非特許文献4：Nature 2014, 511, 616-620.

非特許文献5：Cancer Research 2009, 69, 6208-6215.

非特許文献6：The New England Journal of Medicine 2012, 366, 2443-2454.

非特許文献7：The Journal of Clinical Investigation 2016, 126 (9), 3347-3452.

非特許文献8：Cell 2017, 168 (4), 707-723.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明者等は、CDK7阻害活性を有する置換ジヒドロピロロピラゾール化合物もしくはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物が、腫瘍の治療薬および／または予防薬（好ましくは、治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、置換ジヒドロピロロピラゾール化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物（好適には、腫瘍の治療もしくは予防のための医薬組成物）；

腫瘍の治療もしくは予防（好適には、治療）のための医薬組成物を製造するための置換ジヒドロピロロピラゾール化合物またはその薬理上許容される塩、および、免疫療法剤を組み合わせたの使用；および

置換ジヒドロピロロピラゾール化合物またはその薬理上許容される塩、および、免疫療法剤の薬剂的な有効量が、組み合わせて温血動物（好適には、ヒト）に投与されることによる、腫瘍の治療もしくは予防（好適には、治療）のための方法を提供する。

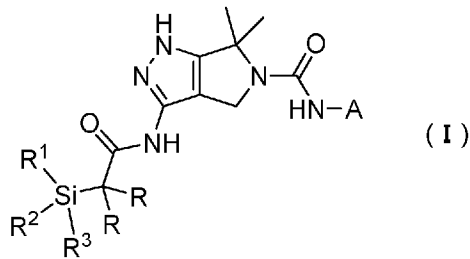
上記腫瘍としては、例えば、膀胱癌、乳癌、大腸癌（例えば、結腸直腸癌、例えば結腸腺癌、結腸腺腫）、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌（例えば、腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌（例えば、膵外分泌腫瘍）、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、鼻の癌、頭頸部癌、前立腺癌、皮膚癌（例えば、扁平上皮癌）、リンパ系の造血器腫瘍（例えば、白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫）、骨髄系の造血器腫瘍（例えば、急性または慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄球性白血病）、甲状腺濾胞癌、間葉系由来の腫瘍（例えば、線維肉腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫）、中枢また

は末端神経系の腫瘍（例えば、星状細胞腫、神経芽腫、神経膠腫、脳腫瘍、シュワン腫）、黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌、カポジ肉腫が挙げられる。

[0013] 本発明は、一つの側面から以下の [1] ~ [16] を提供する。

[1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中、

2つのRは、それぞれ独立にC₁₋₃アルキル基を示す、または、互いに結合してC₂₋₅アルキレン基を形成している基を示し、

Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

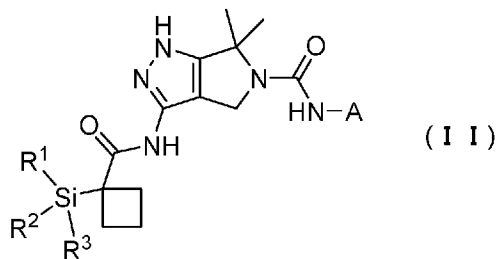
R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[2] 一般式 (II) :

[化2]



[式中、

Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[3] N-(2-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

6,6-ジメチル-N-(o-トリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2,5-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-ブロモ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、および

N-(6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド

からなる化合物群から選択される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[4] [1] 乃至 [3] のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する組成物、および、免疫療法剤を有効成分として含有する組成物が、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[5] [1] 乃至 [3] のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、免疫療法剤を有効成分として含有する、医薬組成物。

[6] 免疫療法剤が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、TIM-3、KIR、LAG-3、VISTAおよびBTLAからなる群より選択される免疫チェックポイントを阻害する薬剤、またはOX40、IL-10R、GITR、CD27、CD28、CD137およびICOSからなる群より選択される免疫を活性化する薬剤である、[1] 乃至 [5] のいずれかに記載

の医薬組成物。

[7] 免疫療法剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブ
ロリズマブ、ピディリズマブ、JNJ-63723283、デュルバルマブ
、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、LY330005
4、FAZ053、および、MPDL3280Aからなる群より選択される
、[1]乃至[5]のいずれかに記載の医薬組成物。

[8] 免疫療法剤が、AM0010、GSK3174998、MOXR09
16、PF-04518600、MED10562、TRX518、MED
11873、バルリルマブ、ウレルマブ、ウトミルマブ、および、MED1
-570からなる群より選択される、[1]乃至[5]のいずれかに記載の
医薬組成物。

[9] 免疫療法剤が、抗体である、[1]乃至[5]のいずれかに記載の医
薬組成物。

[10] 抗体が、抗CTLA-4抗体または抗PD-1抗体である、[9]
に記載の医薬組成物。

[11] 抗PD-1抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリ
ズマブである、[10]に記載の医薬組成物。

[12] 腫瘍を治療または予防するための、[1]乃至[11]のいずれか
に記載の医薬組成物。

[13] [1]乃至[3]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容
される塩、および、1以上の免疫療法剤を組み合わせ、それを必要とする
対象に投与することを含む、腫瘍の治療または予防方法。

[14] 腫瘍の治療剤または予防剤である医薬組成物の製造のための、[1]
]乃至[3]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、お
よび、1以上の免疫療法剤を組み合わせでの使用。

[15] 腫瘍を治療または予防するための、[1]乃至[3]のいずれかに
記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、1以上の免疫療法剤
を組み合わせでの使用。

[16] 腫瘍の治療または予防に使用するための、[1]乃至[3]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、1以上の免疫療法剤の組み合わせ。

[0014] 本発明は、別の側面から以下の[17]～[40]を提供する。

[17] N-(2-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[18] 6,6-ジメチル-N-(オトリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[19] N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[20] N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[21] N-(2,5-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[22] N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[23] N-(2-ブロモ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[24] N-(2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[25] N-(6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[26] N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[27] N-(6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]

ド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミドまたはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[28] [17] 乃至 [27] のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する組成物、および、免疫療法剤を有効成分として含有する組成物が、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[29] [17] 乃至 [27] のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、免疫療法剤を有効成分として含有する、医薬組成物。

[30] 免疫療法剤が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、TIM-3、KIR、LAG-3、VISTAおよびBTLAからなる群より選択される免疫チェックポイントを阻害する薬剤、またはOX40、IL-10R、GITR、CD27、CD28、CD137およびICOSからなる群より選択される免疫を活性化する薬剤である、[17] 乃至 [29] のいずれかに記載の医薬組成物。

[31] 免疫療法剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、JNJ-63723283、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、LY3300054、FAZ053、および、MPDL3280Aからなる群より選択される、[17] 乃至 [29] のいずれかに記載の医薬組成物。

[32] 免疫療法剤が、AM0010、GSK3174998、MOXR0916、PF-04518600、MED10562、TRX518、MED11873、バルリルマブ、ウレルマブ、ウトミルマブ、および、MED1-570からなる群より選択される、[17] 乃至 [29] のいずれかに記載の医薬組成物。

[33] 免疫療法剤が、抗体である、[17] 乃至 [29] のいずれかに記載の医薬組成物。

[34] 抗体が、抗CTLA-4抗体または抗PD-1抗体である、[33]に記載の医薬組成物。

[35] 抗PD-1抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブである、[34]に記載の医薬組成物。

[36] 腫瘍を治療または予防するための、[1]乃至[11]のいずれかに記載の医薬組成物。

[37] [17]乃至[27]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、1以上の免疫療法剤を組み合わせ、それを必要とする対象に投与することを含む、腫瘍の治療または予防方法。

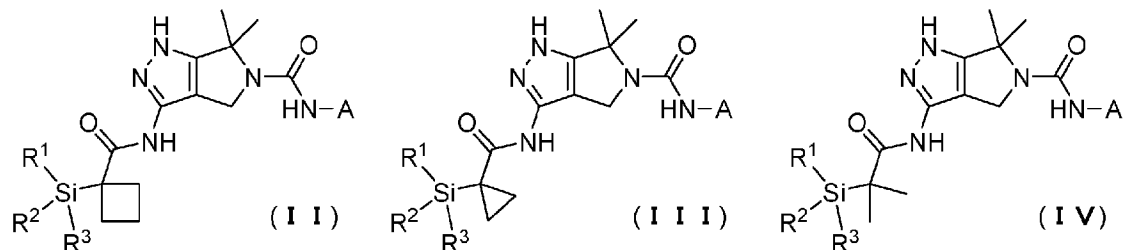
[38] 腫瘍の治療剤または予防剤である医薬組成物の製造のための、[17]乃至[27]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、1以上の免疫療法剤を組み合わせでの使用。

[39] 腫瘍を治療または予防するための、[17]乃至[27]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、1以上の免疫療法剤を組み合わせでの使用。

[40] 腫瘍の治療または予防に使用するための、[17]乃至[27]のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩、および、1以上の免疫療法剤の組み合わせ。

[0015] 本発明の一般式(I)で表される化合物としては、例えば、下記の一般式(I I)、(I I I)、および、(I V)：

[化3]



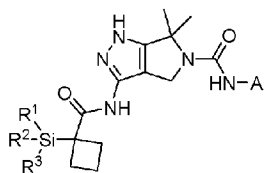
[式中、Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す]

で表される化合物が挙げられる。これらの中でも、一般式 (11) で表される化合物が好ましい。

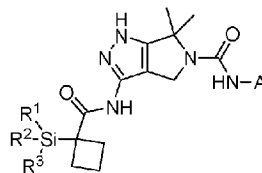
[0016] 本発明の一般式 (11) で表される化合物の具体例としては、例えば、下記表 1 乃至 12 に示すような化合物を挙げることができる。なお、下記表 1 乃至表 12 中、D は重水素を示し、Br は臭素原子を示し、Cl は塩素原子を示し、F はフッ素原子を示し、Me はメチル基を示し、Et はエチル基を示し、nPr は n-プロピル基を示し、iPr はイソプロピル基を示し、cPr はシクロプロピル基を示し、tBu は tert-ブチル基を示し、Ph はフェニル基を示し、MeO はメトキシ基を示す。具体的な例としては、「CF₃」とは、トリフルオロメチル基を示し、「CHF₂O」とは、ジフルオロメトキシ基を示し、「CD₃」とは、メチル基を構成する 3 つの水素原子が重水素原子で置換された基を示し、「1, 1-diF-Et」とは、エチル基の 1 位にフッ素原子が 2 個置換している基、つまり、1, 1-ジフルオロエチル基を意味し、「2, 6-diF-Ph」とは、フェニル基の 2 位と 6 位にフッ素原子がそれぞれ置換している基、つまり、2, 6-ジフルオロフェニル基を意味し、「2, 4-diCl-6-Me-Ph」とは、フェニル基の 2 位と 4 位に塩素原子がそれぞれ置換し、6 位にメチル基が置換している基、つまり、2, 4-ジクロロ-6-メチルフェニル基を意味し、「C₄H₈」とは、2 つの R が互いに結合して形成される 1, 4-ブチレン基を意味する。

[0017]

[表1]



(I I)

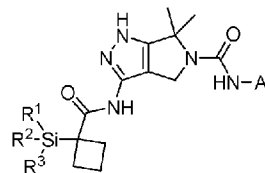
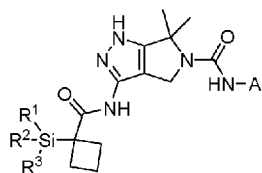


(I I)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-1	Me	Me	Me	Ph
II-2	Me	Et	Me	Ph
II-3	Me	Me	Me	2-F-Ph
II-4	Me	Et	Me	2-F-Ph
II-5	Me	Me	Me	3-F-Ph
II-6	Me	Et	Me	3-F-Ph
II-7	Me	Me	Me	4-F-Ph
II-8	Me	Et	Me	4-F-Ph
II-9	Me	Me	Me	2-Cl-Ph
II-10	Me	Et	Me	2-Cl-Ph
II-11	Me	Me	Me	3-Cl-Ph
II-12	Me	Et	Me	3-Cl-Ph
II-13	Me	Me	Me	4-Cl-Ph
II-14	Me	Et	Me	4-Cl-Ph
II-15	Me	Me	Me	2-Br-Ph
II-16	Me	Et	Me	2-Br-Ph
II-17	Me	Me	Me	3-Br-Ph
II-18	Me	Et	Me	3-Br-Ph
II-19	Me	Me	Me	4-Br-Ph
II-20	Me	Et	Me	4-Br-Ph
II-21	Me	Me	Me	2-Me-Ph
II-22	Me	Et	Me	2-Me-Ph
II-23	Me	Me	Me	3-Me-Ph
II-24	Me	Et	Me	3-Me-Ph
II-25	Me	Me	Me	4-Me-Ph
II-26	Me	Et	Me	4-Me-Ph
II-27	Me	Me	Me	2-Et-Ph
II-28	Me	Et	Me	2-Et-Ph
II-29	Me	Me	Me	3-Et-Ph
II-30	Me	Et	Me	3-Et-Ph
II-31	Me	Me	Me	4-Et-Ph
II-32	Me	Et	Me	4-Et-Ph
II-33	Me	Me	Me	2-iPr-Ph
II-34	Me	Et	Me	2-iPr-Ph
II-35	Me	Me	Me	3-iPr-Ph
II-36	Me	Et	Me	3-iPr-Ph
II-37	Me	Me	Me	4-iPr-Ph
II-38	Me	Et	Me	4-iPr-Ph
II-39	Me	Me	Me	2-cPr-Ph
II-40	Me	Et	Me	2-cPr-Ph
II-41	Me	Me	Me	3-cPr-Ph
II-42	Me	Et	Me	3-cPr-Ph
II-43	Me	Me	Me	4-cPr-Ph
II-44	Me	Et	Me	4-cPr-Ph
II-45	Me	Me	Me	2-(1,1-diF-Et)-Ph
II-46	Me	Et	Me	2-(1,1-diF-Et)-Ph
II-47	Me	Me	Me	3-(1,1-diF-Et)-Ph
II-48	Me	Et	Me	3-(1,1-diF-Et)-Ph
II-49	Me	Me	Me	4-(1,1-diF-Et)-Ph
II-50	Me	Et	Me	4-(1,1-diF-Et)-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-51	Me	Me	Me	2-CF ₃ -Ph
II-52	Me	Et	Me	2-CF ₃ -Ph
II-53	Me	Me	Me	3-CF ₃ -Ph
II-54	Me	Et	Me	3-CF ₃ -Ph
II-55	Me	Me	Me	4-CF ₃ -Ph
II-56	Me	Et	Me	4-CF ₃ -Ph
II-57	Me	Me	Me	2-tBu-Ph
II-58	Me	Et	Me	2-tBu-Ph
II-59	Me	Me	Me	3-tBu-Ph
II-60	Me	Et	Me	3-tBu-Ph
II-61	Me	Me	Me	4-tBu-Ph
II-62	Me	Et	Me	4-tBu-Ph
II-63	Me	Me	Me	2-NC-Ph
II-64	Me	Et	Me	2-NC-Ph
II-65	Me	Me	Me	3-NC-Ph
II-66	Me	Et	Me	3-NC-Ph
II-67	Me	Me	Me	4-NC-Ph
II-68	Me	Et	Me	4-NC-Ph
II-69	Me	Me	Me	2-Ph-Ph
II-70	Me	Et	Me	2-Ph-Ph
II-71	Me	Me	Me	3-Ph-Ph
II-72	Me	Et	Me	3-Ph-Ph
II-73	Me	Me	Me	4-Ph-Ph
II-74	Me	Et	Me	4-Ph-Ph
II-75	Me	Me	Me	2-MeO-Ph
II-76	Me	Et	Me	2-MeO-Ph
II-77	Me	Me	Me	3-MeO-Ph
II-78	Me	Et	Me	3-MeO-Ph
II-79	Me	Me	Me	4-MeO-Ph
II-80	Me	Et	Me	4-MeO-Ph
II-81	Me	Me	Me	2-EtO-Ph
II-82	Me	Et	Me	2-EtO-Ph
II-83	Me	Me	Me	3-EtO-Ph
II-84	Me	Et	Me	3-EtO-Ph
II-85	Me	Me	Me	4-EtO-Ph
II-86	Me	Et	Me	4-EtO-Ph
II-87	Me	Me	Me	2-CHF ₂ O-Ph
II-88	Me	Et	Me	2-CHF ₂ O-Ph
II-89	Me	Me	Me	3-CHF ₂ O-Ph
II-90	Me	Et	Me	3-CHF ₂ O-Ph
II-91	Me	Me	Me	4-CHF ₂ O-Ph
II-92	Me	Et	Me	4-CHF ₂ O-Ph
II-93	Me	Me	Me	2-CF ₃ O-Ph
II-94	Me	Et	Me	2-CF ₃ O-Ph
II-95	Me	Me	Me	3-CF ₃ O-Ph
II-96	Me	Et	Me	3-CF ₃ O-Ph
II-97	Me	Me	Me	4-CF ₃ O-Ph
II-98	Me	Et	Me	4-CF ₃ O-Ph
II-99	Me	Me	Me	2,3-diF-Ph
II-100	Me	Et	Me	2,3-diF-Ph

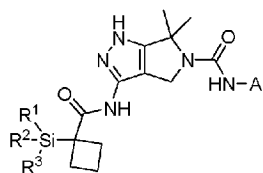
[0018] [表2]



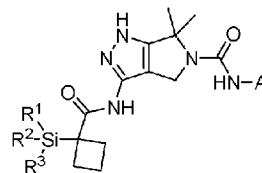
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-101	Me	Me	Me	2,4-diF-Ph
II-102	Me	Et	Me	2,4-diF-Ph
II-103	Me	Me	Me	2,5-diF-Ph
II-104	Me	Et	Me	2,5-diF-Ph
II-105	Me	Me	Me	2,6-diF-Ph
II-106	Me	Et	Me	2,6-diF-Ph
II-107	Me	Me	Me	2-F-3-Cl-Ph
II-108	Me	Et	Me	2-F-3-Cl-Ph
II-109	Me	Me	Me	2-F-4-Cl-Ph
II-110	Me	Et	Me	2-F-4-Cl-Ph
II-111	Me	Me	Me	2-F-5-Cl-Ph
II-112	Me	Et	Me	2-F-5-Cl-Ph
II-113	Me	Me	Me	2-F-6-Cl-Ph
II-114	Me	Et	Me	2-F-6-Cl-Ph
II-115	Me	Me	Me	2-F-3-Br-Ph
II-116	Me	Et	Me	2-F-3-Br-Ph
II-117	Me	Me	Me	2-F-4-Br-Ph
II-118	Me	Et	Me	2-F-4-Br-Ph
II-119	Me	Me	Me	2-F-5-Br-Ph
II-120	Me	Et	Me	2-F-5-Br-Ph
II-121	Me	Me	Me	2-F-6-Br-Ph
II-122	Me	Et	Me	2-F-6-Br-Ph
II-123	Me	Me	Me	2-F-3-Me-Ph
II-124	Me	Et	Me	2-F-3-Me-Ph
II-125	Me	Me	Me	2-F-4-Me-Ph
II-126	Me	Et	Me	2-F-4-Me-Ph
II-127	Me	Me	Me	2-F-5-Me-Ph
II-128	Me	Et	Me	2-F-5-Me-Ph
II-129	Me	Me	Me	2-F-6-Me-Ph
II-130	Me	Et	Me	2-F-6-Me-Ph
II-131	Me	Me	Me	2-F-3-Et-Ph
II-132	Me	Et	Me	2-F-3-Et-Ph
II-133	Me	Me	Me	2-F-4-Et-Ph
II-134	Me	Et	Me	2-F-4-Et-Ph
II-135	Me	Me	Me	2-F-5-Et-Ph
II-136	Me	Et	Me	2-F-5-Et-Ph
II-137	Me	Me	Me	2-F-6-Et-Ph
II-138	Me	Et	Me	2-F-6-Et-Ph
II-139	Me	Me	Me	2-F-3-cPr-Ph
II-140	Me	Et	Me	2-F-3-cPr-Ph
II-141	Me	Me	Me	2-F-4-cPr-Ph
II-142	Me	Et	Me	2-F-4-cPr-Ph
II-143	Me	Me	Me	2-F-5-cPr-Ph
II-144	Me	Et	Me	2-F-5-cPr-Ph
II-145	Me	Me	Me	2-F-6-cPr-Ph
II-146	Me	Et	Me	2-F-6-cPr-Ph
II-147	Me	Me	Me	2-F-3-CF ₃ -Ph
II-148	Me	Et	Me	2-F-3-CF ₃ -Ph
II-149	Me	Me	Me	2-F-4-CF ₃ -Ph
II-150	Me	Et	Me	2-F-4-CF ₃ -Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-151	Me	Me	Me	2-F-5-CF ₃ -Ph
II-152	Me	Et	Me	2-F-5-CF ₃ -Ph
II-153	Me	Me	Me	2-F-6-CF ₃ -Ph
II-154	Me	Et	Me	2-F-6-CF ₃ -Ph
II-155	Me	Me	Me	2-F-3-MeO-Ph
II-156	Me	Et	Me	2-F-3-MeO-Ph
II-157	Me	Me	Me	2-F-4-MeO-Ph
II-158	Me	Et	Me	2-F-4-MeO-Ph
II-159	Me	Me	Me	2-F-5-MeO-Ph
II-160	Me	Et	Me	2-F-5-MeO-Ph
II-161	Me	Me	Me	2-F-6-MeO-Ph
II-162	Me	Et	Me	2-F-6-MeO-Ph
II-163	Me	Me	Me	2-F-3-CHF ₂ O-Ph
II-164	Me	Et	Me	2-F-3-CHF ₂ O-Ph
II-165	Me	Me	Me	2-F-4-CHF ₂ O-Ph
II-166	Me	Et	Me	2-F-4-CHF ₂ O-Ph
II-167	Me	Me	Me	2-F-5-CHF ₂ O-Ph
II-168	Me	Et	Me	2-F-5-CHF ₂ O-Ph
II-169	Me	Me	Me	2-F-6-CHF ₂ O-Ph
II-170	Me	Et	Me	2-F-6-CHF ₂ O-Ph
II-171	Me	Me	Me	2-F-3-CD ₃ O-Ph
II-172	Me	Et	Me	2-F-3-CD ₃ O-Ph
II-173	Me	Me	Me	2-F-4-CD ₃ O-Ph
II-174	Me	Et	Me	2-F-4-CD ₃ O-Ph
II-175	Me	Me	Me	2-F-5-CD ₃ O-Ph
II-176	Me	Et	Me	2-F-5-CD ₃ O-Ph
II-177	Me	Me	Me	2-F-6-CD ₃ O-Ph
II-178	Me	Et	Me	2-F-6-CD ₃ O-Ph
II-179	Me	Me	Me	2-F-3-NC-Ph
II-180	Me	Et	Me	2-F-3-NC-Ph
II-181	Me	Me	Me	2-F-4-NC-Ph
II-182	Me	Et	Me	2-F-4-NC-Ph
II-183	Me	Me	Me	2-F-5-NC-Ph
II-184	Me	Et	Me	2-F-5-NC-Ph
II-185	Me	Me	Me	2-F-6-NC-Ph
II-186	Me	Et	Me	2-F-6-NC-Ph
II-187	Me	Me	Me	2-Cl-3-F-Ph
II-188	Me	Et	Me	2-Cl-3-F-Ph
II-189	Me	Me	Me	2-Cl-4-F-Ph
II-190	Me	Et	Me	2-Cl-4-F-Ph
II-191	Me	Me	Me	2-Cl-5-F-Ph
II-192	Me	Et	Me	2-Cl-5-F-Ph
II-193	Me	Me	Me	2,3-diCl-Ph
II-194	Me	Et	Me	2,3-diCl-Ph
II-195	Me	Me	Me	2,4-diCl-Ph
II-196	Me	Et	Me	2,4-diCl-Ph
II-197	Me	Me	Me	2,5-diCl-Ph
II-198	Me	Et	Me	2,5-diCl-Ph
II-199	Me	Me	Me	2,6-diCl-Ph
II-200	Me	Et	Me	2,6-diCl-Ph

[0019] [表3]



(I I)

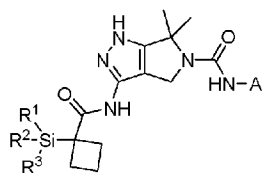


(I I)

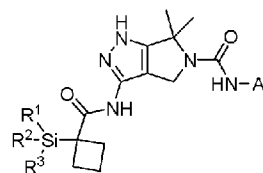
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-201	Me	Me	Me	2-Cl-3-Br-Ph
II-202	Me	Et	Me	2-Cl-3-Br-Ph
II-203	Me	Me	Me	2-Cl-4-Br-Ph
II-204	Me	Et	Me	2-Cl-4-Br-Ph
II-205	Me	Me	Me	2-Cl-5-Br-Ph
II-206	Me	Et	Me	2-Cl-5-Br-Ph
II-207	Me	Me	Me	2-Cl-6-Br-Ph
II-208	Me	Et	Me	2-Cl-6-Br-Ph
II-209	Me	Me	Me	2-Cl-3-Me-Ph
II-210	Me	Et	Me	2-Cl-3-Me-Ph
II-211	Me	Me	Me	2-Cl-4-Me-Ph
II-212	Me	Et	Me	2-Cl-4-Me-Ph
II-213	Me	Me	Me	2-Cl-5-Me-Ph
II-214	Me	Et	Me	2-Cl-5-Me-Ph
II-215	Me	Me	Me	2-Cl-6-Me-Ph
II-216	Me	Et	Me	2-Cl-6-Me-Ph
II-217	Me	Me	Me	2-Cl-3-Et-Ph
II-218	Me	Et	Me	2-Cl-3-Et-Ph
II-219	Me	Me	Me	2-Cl-4-Et-Ph
II-220	Me	Et	Me	2-Cl-4-Et-Ph
II-221	Me	Me	Me	2-Cl-5-Et-Ph
II-222	Me	Et	Me	2-Cl-5-Et-Ph
II-223	Me	Me	Me	2-Cl-6-Et-Ph
II-224	Me	Et	Me	2-Cl-6-Et-Ph
II-225	Me	Me	Me	2-Cl-3-cPr-Ph
II-226	Me	Et	Me	2-Cl-3-cPr-Ph
II-227	Me	Me	Me	2-Cl-4-cPr-Ph
II-228	Me	Et	Me	2-Cl-4-cPr-Ph
II-229	Me	Me	Me	2-Cl-5-cPr-Ph
II-230	Me	Et	Me	2-Cl-5-cPr-Ph
II-231	Me	Me	Me	2-Cl-6-cPr-Ph
II-232	Me	Et	Me	2-Cl-6-cPr-Ph
II-233	Me	Me	Me	2-Cl-3-CF ₃ -Ph
II-234	Me	Et	Me	2-Cl-3-CF ₃ -Ph
II-235	Me	Me	Me	2-Cl-4-CF ₃ -Ph
II-236	Me	Et	Me	2-Cl-4-CF ₃ -Ph
II-237	Me	Me	Me	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
II-238	Me	Et	Me	2-Cl-5-CF ₃ -Ph
II-239	Me	Me	Me	2-Cl-6-CF ₃ -Ph
II-240	Me	Et	Me	2-Cl-6-CF ₃ -Ph
II-241	Me	Me	Me	2-Cl-3-MeO-Ph
II-242	Me	Et	Me	2-Cl-3-MeO-Ph
II-243	Me	Me	Me	2-Cl-4-MeO-Ph
II-244	Me	Et	Me	2-Cl-4-MeO-Ph
II-245	Me	Me	Me	2-Cl-5-MeO-Ph
II-246	Me	Et	Me	2-Cl-5-MeO-Ph
II-247	Me	Me	Me	2-Cl-6-MeO-Ph
II-248	Me	Et	Me	2-Cl-6-MeO-Ph
II-249	Me	Me	Me	2-Cl-3-CHF ₂ O-Ph
II-250	Me	Et	Me	2-Cl-3-CHF ₂ O-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-251	Me	Me	Me	2-Cl-4-CHF ₂ O-Ph
II-252	Me	Et	Me	2-Cl-4-CHF ₂ O-Ph
II-253	Me	Me	Me	2-Cl-5-CHF ₂ O-Ph
II-254	Me	Et	Me	2-Cl-5-CHF ₂ O-Ph
II-255	Me	Me	Me	2-Cl-6-CHF ₂ O-Ph
II-256	Me	Et	Me	2-Cl-6-CHF ₂ O-Ph
II-257	Me	Me	Me	2-Cl-3-CD ₃ O-Ph
II-258	Me	Et	Me	2-Cl-3-CD ₃ O-Ph
II-259	Me	Me	Me	2-Cl-4-CD ₃ O-Ph
II-260	Me	Et	Me	2-Cl-4-CD ₃ O-Ph
II-261	Me	Me	Me	2-Cl-5-CD ₃ O-Ph
II-262	Me	Et	Me	2-Cl-5-CD ₃ O-Ph
II-263	Me	Me	Me	2-Cl-6-CD ₃ O-Ph
II-264	Me	Et	Me	2-Cl-6-CD ₃ O-Ph
II-265	Me	Me	Me	2-Cl-3-NC-Ph
II-266	Me	Et	Me	2-Cl-3-NC-Ph
II-267	Me	Me	Me	2-Cl-4-NC-Ph
II-268	Me	Et	Me	2-Cl-4-NC-Ph
II-269	Me	Me	Me	2-Cl-5-NC-Ph
II-270	Me	Et	Me	2-Cl-5-NC-Ph
II-271	Me	Me	Me	2-Cl-6-NC-Ph
II-272	Me	Et	Me	2-Cl-6-NC-Ph
II-273	Me	Me	Me	2-Br-3-F-Ph
II-274	Me	Et	Me	2-Br-3-F-Ph
II-275	Me	Me	Me	2-Br-4-F-Ph
II-276	Me	Et	Me	2-Br-4-F-Ph
II-277	Me	Me	Me	2-Br-5-F-Ph
II-278	Me	Et	Me	2-Br-5-F-Ph
II-279	Me	Me	Me	2-Br-3-Cl-Ph
II-280	Me	Et	Me	2-Br-3-Cl-Ph
II-281	Me	Me	Me	2-Br-4-Cl-Ph
II-282	Me	Et	Me	2-Br-4-Cl-Ph
II-283	Me	Me	Me	2-Br-5-Cl-Ph
II-284	Me	Et	Me	2-Br-5-Cl-Ph
II-285	Me	Me	Me	2,3-diBr-Ph
II-286	Me	Et	Me	2,3-diBr-Ph
II-287	Me	Me	Me	2,4-diBr-Ph
II-288	Me	Et	Me	2,4-diBr-Ph
II-289	Me	Me	Me	2,5-diBr-Ph
II-290	Me	Et	Me	2,5-diBr-Ph
II-291	Me	Me	Me	2,6-diBr-Ph
II-292	Me	Et	Me	2,6-diBr-Ph
II-293	Me	Me	Me	2-Br-3-Me-Ph
II-294	Me	Et	Me	2-Br-3-Me-Ph
II-295	Me	Me	Me	2-Br-4-Me-Ph
II-296	Me	Et	Me	2-Br-4-Me-Ph
II-297	Me	Me	Me	2-Br-5-Me-Ph
II-298	Me	Et	Me	2-Br-5-Me-Ph
II-299	Me	Me	Me	2-Br-6-Me-Ph
II-300	Me	Et	Me	2-Br-6-Me-Ph

[0020] [表4]



(I I)

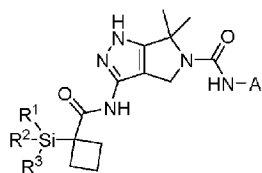


(I I)

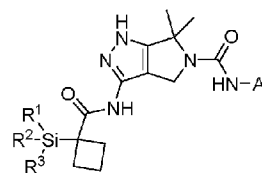
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-301	Me	Me	Me	2-Br-3-Et-Ph
II-302	Me	Et	Me	2-Br-3-Et-Ph
II-303	Me	Me	Me	2-Br-4-Et-Ph
II-304	Me	Et	Me	2-Br-4-Et-Ph
II-305	Me	Me	Me	2-Br-5-Et-Ph
II-306	Me	Et	Me	2-Br-5-Et-Ph
II-307	Me	Me	Me	2-Br-6-Et-Ph
II-308	Me	Et	Me	2-Br-6-Et-Ph
II-309	Me	Me	Me	2-Br-3-cPr-Ph
II-310	Me	Et	Me	2-Br-3-cPr-Ph
II-311	Me	Me	Me	2-Br-4-cPr-Ph
II-312	Me	Et	Me	2-Br-4-cPr-Ph
II-313	Me	Me	Me	2-Br-5-cPr-Ph
II-314	Me	Et	Me	2-Br-5-cPr-Ph
II-315	Me	Me	Me	2-Br-6-cPr-Ph
II-316	Me	Et	Me	2-Br-6-cPr-Ph
II-317	Me	Me	Me	2-Br-3-CF ₃ -Ph
II-318	Me	Et	Me	2-Br-3-CF ₃ -Ph
II-319	Me	Me	Me	2-Br-4-CF ₃ -Ph
II-320	Me	Et	Me	2-Br-4-CF ₃ -Ph
II-321	Me	Me	Me	2-Br-5-CF ₃ -Ph
II-322	Me	Et	Me	2-Br-5-CF ₃ -Ph
II-323	Me	Me	Me	2-Br-6-CF ₃ -Ph
II-324	Me	Et	Me	2-Br-6-CF ₃ -Ph
II-325	Me	Me	Me	2-Br-3-MeO-Ph
II-326	Me	Et	Me	2-Br-3-MeO-Ph
II-327	Me	Me	Me	2-Br-4-MeO-Ph
II-328	Me	Et	Me	2-Br-4-MeO-Ph
II-329	Me	Me	Me	2-Br-5-MeO-Ph
II-330	Me	Et	Me	2-Br-5-MeO-Ph
II-331	Me	Me	Me	2-Br-6-MeO-Ph
II-332	Me	Et	Me	2-Br-6-MeO-Ph
II-333	Me	Me	Me	2-Br-3-CHF ₂ O-Ph
II-334	Me	Et	Me	2-Br-3-CHF ₂ O-Ph
II-335	Me	Me	Me	2-Br-4-CHF ₂ O-Ph
II-336	Me	Et	Me	2-Br-4-CHF ₂ O-Ph
II-337	Me	Me	Me	2-Br-5-CHF ₂ O-Ph
II-338	Me	Et	Me	2-Br-5-CHF ₂ O-Ph
II-339	Me	Me	Me	2-Br-6-CHF ₂ O-Ph
II-340	Me	Et	Me	2-Br-6-CHF ₂ O-Ph
II-341	Me	Me	Me	2-Br-3-CD ₃ O-Ph
II-342	Me	Et	Me	2-Br-3-CD ₃ O-Ph
II-343	Me	Me	Me	2-Br-4-CD ₃ O-Ph
II-344	Me	Et	Me	2-Br-4-CD ₃ O-Ph
II-345	Me	Me	Me	2-Br-5-CD ₃ O-Ph
II-346	Me	Et	Me	2-Br-5-CD ₃ O-Ph
II-347	Me	Me	Me	2-Br-6-CD ₃ O-Ph
II-348	Me	Et	Me	2-Br-6-CD ₃ O-Ph
II-349	Me	Me	Me	2-Br-3-NC-Ph
II-350	Me	Et	Me	2-Br-3-NC-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-351	Me	Me	Me	2-Br-4-NC-Ph
II-352	Me	Et	Me	2-Br-4-NC-Ph
II-353	Me	Me	Me	2-Br-5-NC-Ph
II-354	Me	Et	Me	2-Br-5-NC-Ph
II-355	Me	Me	Me	2-Br-6-NC-Ph
II-356	Me	Et	Me	2-Br-6-NC-Ph
II-357	Me	Me	Me	2-Me-3-F-Ph
II-358	Me	Et	Me	2-Me-3-F-Ph
II-359	Me	Me	Me	2-Me-4-F-Ph
II-360	Me	Et	Me	2-Me-4-F-Ph
II-361	Me	Me	Me	2-Me-5-F-Ph
II-362	Me	Et	Me	2-Me-5-F-Ph
II-363	Me	Me	Me	2-Me-3-Cl-Ph
II-364	Me	Et	Me	2-Me-3-Cl-Ph
II-365	Me	Me	Me	2-Me-4-Cl-Ph
II-366	Me	Et	Me	2-Me-4-Cl-Ph
II-367	Me	Me	Me	2-Me-5-Cl-Ph
II-368	Me	Et	Me	2-Me-5-Cl-Ph
II-369	Me	Me	Me	2-Me-3-Br-Ph
II-370	Me	Et	Me	2-Me-3-Br-Ph
II-371	Me	Me	Me	2-Me-4-Br-Ph
II-372	Me	Et	Me	2-Me-4-Br-Ph
II-373	Me	Me	Me	2-Me-5-Br-Ph
II-374	Me	Et	Me	2-Me-5-Br-Ph
II-375	Me	Me	Me	2,3-diMe-Ph
II-376	Me	Et	Me	2,3-diMe-Ph
II-377	Me	Me	Me	2,4-diMe-Ph
II-378	Me	Et	Me	2,4-diMe-Ph
II-379	Me	Me	Me	2,5-diMe-Ph
II-380	Me	Et	Me	2,5-diMe-Ph
II-381	Me	Me	Me	2,6-diMe-Ph
II-382	Me	Et	Me	2,6-diMe-Ph
II-383	Me	Me	Me	2-Me-3-Et-Ph
II-384	Me	Et	Me	2-Me-3-Et-Ph
II-385	Me	Me	Me	2-Me-4-Et-Ph
II-386	Me	Et	Me	2-Me-4-Et-Ph
II-387	Me	Me	Me	2-Me-5-Et-Ph
II-388	Me	Et	Me	2-Me-5-Et-Ph
II-389	Me	Me	Me	2-Me-6-Et-Ph
II-390	Me	Et	Me	2-Me-6-Et-Ph
II-391	Me	Me	Me	2-Me-3-cPr-Ph
II-392	Me	Et	Me	2-Me-3-cPr-Ph
II-393	Me	Me	Me	2-Me-4-cPr-Ph
II-394	Me	Et	Me	2-Me-4-cPr-Ph
II-395	Me	Me	Me	2-Me-5-cPr-Ph
II-396	Me	Et	Me	2-Me-5-cPr-Ph
II-397	Me	Me	Me	2-Me-6-cPr-Ph
II-398	Me	Et	Me	2-Me-6-cPr-Ph
II-399	Me	Me	Me	2-Me-3-CF ₃ -Ph
II-400	Me	Et	Me	2-Me-3-CF ₃ -Ph

[0021] [表5]



(I I)

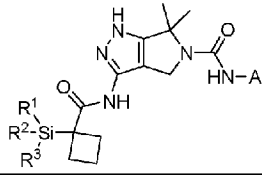


(I I)

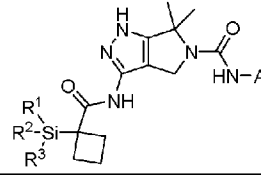
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-401	Me	Me	Me	2-Me-4-CF ₃ -Ph
II-402	Me	Et	Me	2-Me-4-CF ₃ -Ph
II-403	Me	Me	Me	2-Me-5-CF ₃ -Ph
II-404	Me	Et	Me	2-Me-5-CF ₃ -Ph
II-405	Me	Me	Me	2-Me-6-CF ₃ -Ph
II-406	Me	Et	Me	2-Me-6-CF ₃ -Ph
II-407	Me	Me	Me	2-Me-3-MeO-Ph
II-408	Me	Et	Me	2-Me-3-MeO-Ph
II-409	Me	Me	Me	2-Me-4-MeO-Ph
II-410	Me	Et	Me	2-Me-4-MeO-Ph
II-411	Me	Me	Me	2-Me-5-MeO-Ph
II-412	Me	Et	Me	2-Me-5-MeO-Ph
II-413	Me	Me	Me	2-Me-6-MeO-Ph
II-414	Me	Et	Me	2-Me-6-MeO-Ph
II-415	Me	Me	Me	2-Me-3-CHF ₂ O-Ph
II-416	Me	Et	Me	2-Me-3-CHF ₂ O-Ph
II-417	Me	Me	Me	2-Me-4-CHF ₂ O-Ph
II-418	Me	Et	Me	2-Me-4-CHF ₂ O-Ph
II-419	Me	Me	Me	2-Me-5-CHF ₂ O-Ph
II-420	Me	Et	Me	2-Me-5-CHF ₂ O-Ph
II-421	Me	Me	Me	2-Me-6-CHF ₂ O-Ph
II-422	Me	Et	Me	2-Me-6-CHF ₂ O-Ph
II-423	Me	Me	Me	2-Me-3-CD ₃ O-Ph
II-424	Me	Et	Me	2-Me-3-CD ₃ O-Ph
II-425	Me	Me	Me	2-Me-4-CD ₃ O-Ph
II-426	Me	Et	Me	2-Me-4-CD ₃ O-Ph
II-427	Me	Me	Me	2-Me-5-CD ₃ O-Ph
II-428	Me	Et	Me	2-Me-5-CD ₃ O-Ph
II-429	Me	Me	Me	2-Me-6-CD ₃ O-Ph
II-430	Me	Et	Me	2-Me-6-CD ₃ O-Ph
II-431	Me	Me	Me	2-Me-3-NC-Ph
II-432	Me	Et	Me	2-Me-3-NC-Ph
II-433	Me	Me	Me	2-Me-4-NC-Ph
II-434	Me	Et	Me	2-Me-4-NC-Ph
II-435	Me	Me	Me	2-Me-5-NC-Ph
II-436	Me	Et	Me	2-Me-5-NC-Ph
II-437	Me	Me	Me	2-Me-6-NC-Ph
II-438	Me	Et	Me	2-Me-6-NC-Ph
II-439	Me	Me	Me	2-Et-3-F-Ph
II-440	Me	Et	Me	2-Et-3-F-Ph
II-441	Me	Me	Me	2-Et-4-F-Ph
II-442	Me	Et	Me	2-Et-4-F-Ph
II-443	Me	Me	Me	2-Et-5-F-Ph
II-444	Me	Et	Me	2-Et-5-F-Ph
II-445	Me	Me	Me	2-Et-3-Cl-Ph
II-446	Me	Et	Me	2-Et-3-Cl-Ph
II-447	Me	Me	Me	2-Et-4-Cl-Ph
II-448	Me	Et	Me	2-Et-4-Cl-Ph
II-449	Me	Me	Me	2-Et-5-Cl-Ph
II-450	Me	Et	Me	2-Et-5-Cl-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-451	Me	Me	Me	2-Et-3-Br-Ph
II-452	Me	Et	Me	2-Et-3-Br-Ph
II-453	Me	Me	Me	2-Et-4-Br-Ph
II-454	Me	Et	Me	2-Et-4-Br-Ph
II-455	Me	Me	Me	2-Et-5-Br-Ph
II-456	Me	Et	Me	2-Et-5-Br-Ph
II-457	Me	Me	Me	2-Et-3-Me-Ph
II-458	Me	Et	Me	2-Et-3-Me-Ph
II-459	Me	Me	Me	2-Et-4-Me-Ph
II-460	Me	Et	Me	2-Et-4-Me-Ph
II-461	Me	Me	Me	2-Et-5-Me-Ph
II-462	Me	Et	Me	2-Et-5-Me-Ph
II-463	Me	Me	Me	2,3-diEt-Ph
II-464	Me	Et	Me	2,3-diEt-Ph
II-465	Me	Me	Me	2,4-diEt-Ph
II-466	Me	Et	Me	2,4-diEt-Ph
II-467	Me	Me	Me	2,5-diEt-Ph
II-468	Me	Et	Me	2,5-diEt-Ph
II-469	Me	Me	Me	2,6-diEt-Ph
II-470	Me	Et	Me	2,6-diEt-Ph
II-471	Me	Me	Me	2-Et-3-cPr-Ph
II-472	Me	Et	Me	2-Et-3-cPr-Ph
II-473	Me	Me	Me	2-Et-4-cPr-Ph
II-474	Me	Et	Me	2-Et-4-cPr-Ph
II-475	Me	Me	Me	2-Et-5-cPr-Ph
II-476	Me	Et	Me	2-Et-5-cPr-Ph
II-477	Me	Me	Me	2-Et-6-cPr-Ph
II-478	Me	Et	Me	2-Et-6-cPr-Ph
II-479	Me	Me	Me	2-Et-3-CF ₃ -Ph
II-480	Me	Et	Me	2-Et-3-CF ₃ -Ph
II-481	Me	Me	Me	2-Et-4-CF ₃ -Ph
II-482	Me	Et	Me	2-Et-4-CF ₃ -Ph
II-483	Me	Me	Me	2-Et-5-CF ₃ -Ph
II-484	Me	Et	Me	2-Et-5-CF ₃ -Ph
II-485	Me	Me	Me	2-Et-6-CF ₃ -Ph
II-486	Me	Et	Me	2-Et-6-CF ₃ -Ph
II-487	Me	Me	Me	2-Et-3-MeO-Ph
II-488	Me	Et	Me	2-Et-3-MeO-Ph
II-489	Me	Me	Me	2-Et-4-MeO-Ph
II-490	Me	Et	Me	2-Et-4-MeO-Ph
II-491	Me	Me	Me	2-Et-5-MeO-Ph
II-492	Me	Et	Me	2-Et-5-MeO-Ph
II-493	Me	Me	Me	2-Et-6-MeO-Ph
II-494	Me	Et	Me	2-Et-6-MeO-Ph
II-495	Me	Me	Me	2-Et-3-CHF ₂ O-Ph
II-496	Me	Et	Me	2-Et-3-CHF ₂ O-Ph
II-497	Me	Me	Me	2-Et-4-CHF ₂ O-Ph
II-498	Me	Et	Me	2-Et-4-CHF ₂ O-Ph
II-499	Me	Me	Me	2-Et-5-CHF ₂ O-Ph
II-500	Me	Et	Me	2-Et-5-CHF ₂ O-Ph

[0022] [表6]



(I I)

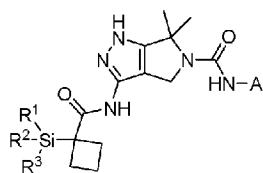


(I I)

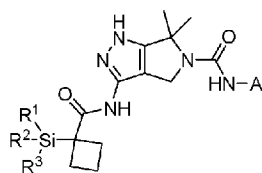
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-501	Me	Me	Me	2-Et-6-CHF ₂ O-Ph
II-502	Me	Et	Me	2-Et-6-CHF ₂ O-Ph
II-503	Me	Me	Me	2-Et-3-CD ₃ O-Ph
II-504	Me	Et	Me	2-Et-3-CD ₃ O-Ph
II-505	Me	Me	Me	2-Et-4-CD ₃ O-Ph
II-506	Me	Et	Me	2-Et-4-CD ₃ O-Ph
II-507	Me	Me	Me	2-Et-5-CD ₃ O-Ph
II-508	Me	Et	Me	2-Et-5-CD ₃ O-Ph
II-509	Me	Me	Me	2-Et-6-CD ₃ O-Ph
II-510	Me	Et	Me	2-Et-6-CD ₃ O-Ph
II-511	Me	Me	Me	2-Et-3-NC-Ph
II-512	Me	Et	Me	2-Et-3-NC-Ph
II-513	Me	Me	Me	2-Et-4-NC-Ph
II-514	Me	Et	Me	2-Et-4-NC-Ph
II-515	Me	Me	Me	2-Et-5-NC-Ph
II-516	Me	Et	Me	2-Et-5-NC-Ph
II-517	Me	Me	Me	2-Et-6-NC-Ph
II-518	Me	Et	Me	2-Et-6-NC-Ph
II-519	Me	Me	Me	2-MeO-3-F-Ph
II-520	Me	Et	Me	2-MeO-3-F-Ph
II-521	Me	Me	Me	2-MeO-4-F-Ph
II-522	Me	Et	Me	2-MeO-4-F-Ph
II-523	Me	Me	Me	2-MeO-5-F-Ph
II-524	Me	Et	Me	2-MeO-5-F-Ph
II-525	Me	Me	Me	2-MeO-3-Cl-Ph
II-526	Me	Et	Me	2-MeO-3-Cl-Ph
II-527	Me	Me	Me	2-MeO-4-Cl-Ph
II-528	Me	Et	Me	2-MeO-4-Cl-Ph
II-529	Me	Me	Me	2-MeO-5-Cl-Ph
II-530	Me	Et	Me	2-MeO-5-Cl-Ph
II-531	Me	Me	Me	2-MeO-3-Br-Ph
II-532	Me	Et	Me	2-MeO-3-Br-Ph
II-533	Me	Me	Me	2-MeO-4-Br-Ph
II-534	Me	Et	Me	2-MeO-4-Br-Ph
II-535	Me	Me	Me	2-MeO-5-Br-Ph
II-536	Me	Et	Me	2-MeO-5-Br-Ph
II-537	Me	Me	Me	2-MeO-3-Me-Ph
II-538	Me	Et	Me	2-MeO-3-Me-Ph
II-539	Me	Me	Me	2-MeO-4-Me-Ph
II-540	Me	Et	Me	2-MeO-4-Me-Ph
II-541	Me	Me	Me	2-MeO-5-Me-Ph
II-542	Me	Et	Me	2-MeO-5-Me-Ph
II-543	Me	Me	Me	2-MeO-3-Et-Ph
II-544	Me	Et	Me	2-MeO-3-Et-Ph
II-545	Me	Me	Me	2-MeO-4-Et-Ph
II-546	Me	Et	Me	2-MeO-4-Et-Ph
II-547	Me	Me	Me	2-MeO-5-Et-Ph
II-548	Me	Et	Me	2-MeO-5-Et-Ph
II-549	Me	Me	Me	2-MeO-3-cPr-Ph
II-550	Me	Et	Me	2-MeO-3-cPr-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-551	Me	Me	Me	2-MeO-4-cPr-Ph
II-552	Me	Et	Me	2-MeO-4-cPr-Ph
II-553	Me	Me	Me	2-MeO-5-cPr-Ph
II-554	Me	Et	Me	2-MeO-5-cPr-Ph
II-555	Me	Me	Me	2-MeO-6-cPr-Ph
II-556	Me	Et	Me	2-MeO-6-cPr-Ph
II-557	Me	Me	Me	2-MeO-3-CF ₃ -Ph
II-558	Me	Et	Me	2-MeO-3-CF ₃ -Ph
II-559	Me	Me	Me	2-MeO-4-CF ₃ -Ph
II-560	Me	Et	Me	2-MeO-4-CF ₃ -Ph
II-561	Me	Me	Me	2-MeO-5-CF ₃ -Ph
II-562	Me	Et	Me	2-MeO-5-CF ₃ -Ph
II-563	Me	Me	Me	2-MeO-6-CF ₃ -Ph
II-564	Me	Et	Me	2-MeO-6-CF ₃ -Ph
II-565	Me	Me	Me	2,3-diMeO-Ph
II-566	Me	Et	Me	2,3-diMeO-Ph
II-567	Me	Me	Me	2,4-diMeO-Ph
II-568	Me	Et	Me	2,4-diMeO-Ph
II-569	Me	Me	Me	2,5-diMeO-Ph
II-570	Me	Et	Me	2,5-diMeO-Ph
II-571	Me	Me	Me	2,6-diMeO-Ph
II-572	Me	Et	Me	2,6-diMeO-Ph
II-573	Me	Me	Me	2-MeO-3-CHF ₂ O-Ph
II-574	Me	Et	Me	2-MeO-3-CHF ₂ O-Ph
II-575	Me	Me	Me	2-MeO-4-CHF ₂ O-Ph
II-576	Me	Et	Me	2-MeO-4-CHF ₂ O-Ph
II-577	Me	Me	Me	2-MeO-5-CHF ₂ O-Ph
II-578	Me	Et	Me	2-MeO-5-CHF ₂ O-Ph
II-579	Me	Me	Me	2-MeO-6-CHF ₂ O-Ph
II-580	Me	Et	Me	2-MeO-6-CHF ₂ O-Ph
II-581	Me	Me	Me	2-MeO-3-CD ₃ O-Ph
II-582	Me	Et	Me	2-MeO-3-CD ₃ O-Ph
II-583	Me	Me	Me	2-MeO-4-CD ₃ O-Ph
II-584	Me	Et	Me	2-MeO-4-CD ₃ O-Ph
II-585	Me	Me	Me	2-MeO-5-CD ₃ O-Ph
II-586	Me	Et	Me	2-MeO-5-CD ₃ O-Ph
II-587	Me	Me	Me	2-MeO-6-CD ₃ O-Ph
II-588	Me	Et	Me	2-MeO-6-CD ₃ O-Ph
II-589	Me	Me	Me	2-MeO-3-NC-Ph
II-590	Me	Et	Me	2-MeO-3-NC-Ph
II-591	Me	Me	Me	2-MeO-4-NC-Ph
II-592	Me	Et	Me	2-MeO-4-NC-Ph
II-593	Me	Me	Me	2-MeO-5-NC-Ph
II-594	Me	Et	Me	2-MeO-5-NC-Ph
II-595	Me	Me	Me	2-MeO-6-NC-Ph
II-596	Me	Et	Me	2-MeO-6-NC-Ph
II-597	Me	Me	Me	2,3,6-triF-Ph
II-598	Me	Et	Me	2,3,6-triF-Ph
II-599	Me	Me	Me	2,4,6-triF-Ph
II-600	Me	Et	Me	2,4,6-triF-Ph

[0023] [表7]



(I I)

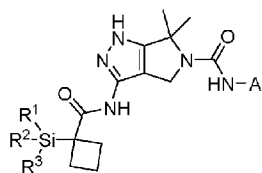


(I I)

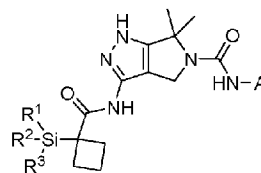
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-601	Me	Me	Me	2,6-diF-3-Cl-Ph
II-602	Me	Et	Me	2,6-diF-3-Cl-Ph
II-603	Me	Me	Me	2,6-diF-4-Cl-Ph
II-604	Me	Et	Me	2,6-diF-4-Cl-Ph
II-605	Me	Me	Me	2,6-diF-3-Br-Ph
II-606	Me	Et	Me	2,6-diF-3-Br-Ph
II-607	Me	Me	Me	2,6-diF-4-Br-Ph
II-608	Me	Et	Me	2,6-diF-4-Br-Ph
II-609	Me	Me	Me	2,6-diF-3-Me-Ph
II-610	Me	Et	Me	2,6-diF-3-Me-Ph
II-611	Me	Me	Me	2,6-diF-4-Me-Ph
II-612	Me	Et	Me	2,6-diF-4-Me-Ph
II-613	Me	Me	Me	2,6-diF-3-MeO-Ph
II-614	Me	Et	Me	2,6-diF-3-MeO-Ph
II-615	Me	Me	Me	2,6-diF-4-MeO-Ph
II-616	Me	Et	Me	2,6-diF-4-MeO-Ph
II-617	Me	Me	Me	2,3-diF-6-Cl-Ph
II-618	Me	Et	Me	2,3-diF-6-Cl-Ph
II-619	Me	Me	Me	2,4-diF-6-Cl-Ph
II-620	Me	Et	Me	2,4-diF-6-Cl-Ph
II-621	Me	Me	Me	2-F-3,6-diCl-Ph
II-622	Me	Et	Me	2-F-3,6-diCl-Ph
II-623	Me	Me	Me	2-F-4,6-diCl-Ph
II-624	Me	Et	Me	2-F-4,6-diCl-Ph
II-625	Me	Me	Me	2-F-3-Br-6-Cl-Ph
II-626	Me	Et	Me	2-F-3-Br-6-Cl-Ph
II-627	Me	Me	Me	2-F-4-Br-6-Cl-Ph
II-628	Me	Et	Me	2-F-4-Br-6-Cl-Ph
II-629	Me	Me	Me	2-F-3-Me-6-Cl-Ph
II-630	Me	Et	Me	2-F-3-Me-6-Cl-Ph
II-631	Me	Me	Me	2-F-4-Me-6-Cl-Ph
II-632	Me	Et	Me	2-F-4-Me-6-Cl-Ph
II-633	Me	Me	Me	2-F-3-MeO-6-Cl-Ph
II-634	Me	Et	Me	2-F-3-MeO-6-Cl-Ph
II-635	Me	Me	Me	2-F-4-MeO-6-Cl-Ph
II-636	Me	Et	Me	2-F-4-MeO-6-Cl-Ph
II-637	Me	Me	Me	2,3-diF-6-Br-Ph
II-638	Me	Et	Me	2,3-diF-6-Br-Ph
II-639	Me	Me	Me	2,4-diF-6-Br-Ph
II-640	Me	Et	Me	2,4-diF-6-Br-Ph
II-641	Me	Me	Me	2-F-3-Cl-6-Br-Ph
II-642	Me	Et	Me	2-F-3-Cl-6-Br-Ph
II-643	Me	Me	Me	2-F-4-Cl-6-Br-Ph
II-644	Me	Et	Me	2-F-4-Cl-6-Br-Ph
II-645	Me	Me	Me	2-F-3,6-diBr-Ph
II-646	Me	Et	Me	2-F-3,6-diBr-Ph
II-647	Me	Me	Me	2-F-4,6-diBr-Ph
II-648	Me	Et	Me	2-F-4,6-diBr-Ph
II-649	Me	Me	Me	2-F-3-Me-6-Br-Ph
II-650	Me	Et	Me	2-F-3-Me-6-Br-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-651	Me	Me	Me	2-F-4-Me-6-Br-Ph
II-652	Me	Et	Me	2-F-4-Me-6-Br-Ph
II-653	Me	Me	Me	2-F-3-MeO-6-Br-Ph
II-654	Me	Et	Me	2-F-3-MeO-6-Br-Ph
II-655	Me	Me	Me	2-F-4-MeO-6-Br-Ph
II-656	Me	Et	Me	2-F-4-MeO-6-Br-Ph
II-657	Me	Me	Me	2,3-diF-6-Me-Ph
II-658	Me	Et	Me	2,3-diF-6-Me-Ph
II-659	Me	Me	Me	2,4-diF-6-Me-Ph
II-660	Me	Et	Me	2,4-diF-6-Me-Ph
II-661	Me	Me	Me	2-F-3-Cl-6-Me-Ph
II-662	Me	Et	Me	2-F-3-Cl-6-Me-Ph
II-663	Me	Me	Me	2-F-4-Cl-6-Me-Ph
II-664	Me	Et	Me	2-F-4-Cl-6-Me-Ph
II-665	Me	Me	Me	2-F-3-Br-6-Me-Ph
II-666	Me	Et	Me	2-F-3-Br-6-Me-Ph
II-667	Me	Me	Me	2-F-4-Br-6-Me-Ph
II-668	Me	Et	Me	2-F-4-Br-6-Me-Ph
II-669	Me	Me	Me	2-F-3,6-diMe-Ph
II-670	Me	Et	Me	2-F-3,6-diMe-Ph
II-671	Me	Me	Me	2-F-4,6-diMe-Ph
II-672	Me	Et	Me	2-F-4,6-diMe-Ph
II-673	Me	Me	Me	2-F-3-MeO-6-Me-Ph
II-674	Me	Et	Me	2-F-3-MeO-6-Me-Ph
II-675	Me	Me	Me	2-F-4-MeO-6-Me-Ph
II-676	Me	Et	Me	2-F-4-MeO-6-Me-Ph
II-677	Me	Me	Me	2,3-diF-6-MeO-Ph
II-678	Me	Et	Me	2,3-diF-6-MeO-Ph
II-679	Me	Me	Me	2,4-diF-6-MeO-Ph
II-680	Me	Et	Me	2,4-diF-6-MeO-Ph
II-681	Me	Me	Me	2-F-3-Cl-6-MeO-Ph
II-682	Me	Et	Me	2-F-3-Cl-6-MeO-Ph
II-683	Me	Me	Me	2-F-4-Cl-6-MeO-Ph
II-684	Me	Et	Me	2-F-4-Cl-6-MeO-Ph
II-685	Me	Me	Me	2-F-3-Br-6-MeO-Ph
II-686	Me	Et	Me	2-F-3-Br-6-MeO-Ph
II-687	Me	Me	Me	2-F-4-Br-6-MeO-Ph
II-688	Me	Et	Me	2-F-4-Br-6-MeO-Ph
II-689	Me	Me	Me	2-F-3-Me-6-MeO-Ph
II-690	Me	Et	Me	2-F-3-Me-6-MeO-Ph
II-691	Me	Me	Me	2-F-4-Me-6-MeO-Ph
II-692	Me	Et	Me	2-F-4-Me-6-MeO-Ph
II-693	Me	Me	Me	2-F-3,6-diMeO-Ph
II-694	Me	Et	Me	2-F-3,6-diMeO-Ph
II-695	Me	Me	Me	2-F-4,6-diMeO-Ph
II-696	Me	Et	Me	2-F-4,6-diMeO-Ph
II-697	Me	Me	Me	2-Cl-3,6-diF-Ph
II-698	Me	Et	Me	2-Cl-3,6-diF-Ph
II-699	Me	Me	Me	2,3-diCl-6-F-Ph
II-700	Me	Et	Me	2,3-diCl-6-F-Ph

[0024] [表8]



(I I)

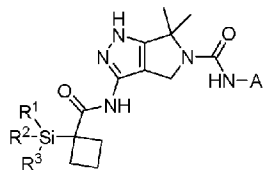


(I I)

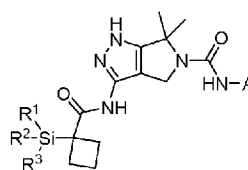
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-701	Me	Me	Me	2-Cl-3-Br-6-F-Ph
II-702	Me	Et	Me	2-Cl-3-Br-6-F-Ph
II-703	Me	Me	Me	2-Cl-3-Me-6-F-Ph
II-704	Me	Et	Me	2-Cl-3-Me-6-F-Ph
II-705	Me	Me	Me	2-Cl-3-MeO-6-F-Ph
II-706	Me	Et	Me	2-Cl-3-MeO-6-F-Ph
II-707	Me	Me	Me	2,6-diCl-3-F-Ph
II-708	Me	Et	Me	2,6-diCl-3-F-Ph
II-709	Me	Me	Me	2,6-diCl-4-F-Ph
II-710	Me	Et	Me	2,6-diCl-4-F-Ph
II-711	Me	Me	Me	2,3,6-triCl-Ph
II-712	Me	Et	Me	2,3,6-triCl-Ph
II-713	Me	Me	Me	2,4,6-triCl-Ph
II-714	Me	Et	Me	2,4,6-triCl-Ph
II-715	Me	Me	Me	2,6-diCl-3-Br-Ph
II-716	Me	Et	Me	2,6-diCl-3-Br-Ph
II-717	Me	Me	Me	2,6-diCl-4-Br-Ph
II-718	Me	Et	Me	2,6-diCl-4-Br-Ph
II-719	Me	Me	Me	2,6-diCl-3-Me-Ph
II-720	Me	Et	Me	2,6-diCl-3-Me-Ph
II-721	Me	Me	Me	2,6-diCl-4-Me-Ph
II-722	Me	Et	Me	2,6-diCl-4-Me-Ph
II-723	Me	Me	Me	2,6-diCl-3-MeO-Ph
II-724	Me	Et	Me	2,6-diCl-3-MeO-Ph
II-725	Me	Me	Me	2,6-diCl-4-MeO-Ph
II-726	Me	Et	Me	2,6-diCl-4-MeO-Ph
II-727	Me	Me	Me	2-Cl-3-F-6-Br-Ph
II-728	Me	Et	Me	2-Cl-3-F-6-Br-Ph
II-729	Me	Me	Me	2-Cl-4-F-6-Br-Ph
II-730	Me	Et	Me	2-Cl-4-F-6-Br-Ph
II-731	Me	Me	Me	2,3-diCl-6-Br-Ph
II-732	Me	Et	Me	2,3-diCl-6-Br-Ph
II-733	Me	Me	Me	2,4-diCl-6-Br-Ph
II-734	Me	Et	Me	2,4-diCl-6-Br-Ph
II-735	Me	Me	Me	2-Cl-3,6-diBr-Ph
II-736	Me	Et	Me	2-Cl-3,6-diBr-Ph
II-737	Me	Me	Me	2-Cl-4,6-diBr-Ph
II-738	Me	Et	Me	2-Cl-4,6-diBr-Ph
II-739	Me	Me	Me	2-Cl-3-Me-6-Br-Ph
II-740	Me	Et	Me	2-Cl-3-Me-6-Br-Ph
II-741	Me	Me	Me	2-Cl-4-Me-6-Br-Ph
II-742	Me	Et	Me	2-Cl-4-Me-6-Br-Ph
II-743	Me	Me	Me	2-Cl-3-MeO-6-Br-Ph
II-744	Me	Et	Me	2-Cl-3-MeO-6-Br-Ph
II-745	Me	Me	Me	2-Cl-4-MeO-6-Br-Ph
II-746	Me	Et	Me	2-Cl-4-MeO-6-Br-Ph
II-747	Me	Me	Me	2-Cl-3-F-6-Me-Ph
II-748	Me	Et	Me	2-Cl-3-F-6-Me-Ph
II-749	Me	Me	Me	2-Cl-4-F-6-Me-Ph
II-750	Me	Et	Me	2-Cl-4-F-6-Me-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-751	Me	Me	Me	2,3-diCl-6-Me-Ph
II-752	Me	Et	Me	2,3-diCl-6-Me-Ph
II-753	Me	Me	Me	2,4-diCl-6-Me-Ph
II-754	Me	Et	Me	2,4-diCl-6-Me-Ph
II-755	Me	Me	Me	2-Cl-3-Br-6-Me-Ph
II-756	Me	Et	Me	2-Cl-3-Br-6-Me-Ph
II-757	Me	Me	Me	2-Cl-4-Br-6-Me-Ph
II-758	Me	Et	Me	2-Cl-4-Br-6-Me-Ph
II-759	Me	Me	Me	2-Cl-3,6-diMe-Ph
II-760	Me	Et	Me	2-Cl-3,6-diMe-Ph
II-761	Me	Me	Me	2-Cl-4,6-diMe-Ph
II-762	Me	Et	Me	2-Cl-4,6-diMe-Ph
II-763	Me	Me	Me	2-Cl-3-MeO-6-Me-Ph
II-764	Me	Et	Me	2-Cl-3-MeO-6-Me-Ph
II-765	Me	Me	Me	2-Cl-4-MeO-6-Me-Ph
II-766	Me	Et	Me	2-Cl-4-MeO-6-Me-Ph
II-767	Me	Me	Me	2-Cl-3-F-6-MeO-Ph
II-768	Me	Et	Me	2-Cl-3-F-6-MeO-Ph
II-769	Me	Me	Me	2-Cl-4-F-6-MeO-Ph
II-770	Me	Et	Me	2-Cl-4-F-6-MeO-Ph
II-771	Me	Me	Me	2,3-diCl-6-MeO-Ph
II-772	Me	Et	Me	2,3-diCl-6-MeO-Ph
II-773	Me	Me	Me	2,4-diCl-6-MeO-Ph
II-774	Me	Et	Me	2,4-diCl-6-MeO-Ph
II-775	Me	Me	Me	2-Cl-3-Br-6-MeO-Ph
II-776	Me	Et	Me	2-Cl-3-Br-6-MeO-Ph
II-777	Me	Me	Me	2-Cl-4-Br-6-MeO-Ph
II-778	Me	Et	Me	2-Cl-4-Br-6-MeO-Ph
II-779	Me	Me	Me	2-Cl-3-Me-6-MeO-Ph
II-780	Me	Et	Me	2-Cl-3-Me-6-MeO-Ph
II-781	Me	Me	Me	2-Cl-4-Me-6-MeO-Ph
II-782	Me	Et	Me	2-Cl-4-Me-6-MeO-Ph
II-783	Me	Me	Me	2-Cl-3,6-diMeO-Ph
II-784	Me	Et	Me	2-Cl-3,6-diMeO-Ph
II-785	Me	Me	Me	2-Cl-4,6-diMeO-Ph
II-786	Me	Et	Me	2-Cl-4,6-diMeO-Ph
II-787	Me	Me	Me	2-Br-3,6-diF-Ph
II-788	Me	Et	Me	2-Br-3,6-diF-Ph
II-789	Me	Me	Me	2-Br-3-Cl-6-F-Ph
II-790	Me	Et	Me	2-Br-3-Cl-6-F-Ph
II-791	Me	Me	Me	2,3-diBr-6-F-Ph
II-792	Me	Et	Me	2,3-diBr-6-F-Ph
II-793	Me	Me	Me	2-Br-3-Me-6-F-Ph
II-794	Me	Et	Me	2-Br-3-Me-6-F-Ph
II-795	Me	Me	Me	2-Br-3-MeO-6-F-Ph
II-796	Me	Et	Me	2-Br-3-MeO-6-F-Ph
II-797	Me	Me	Me	2-Br-3-F-6-Cl-Ph
II-798	Me	Et	Me	2-Br-3-F-6-Cl-Ph
II-799	Me	Me	Me	2-Br-3,6-diCl-Ph
II-800	Me	Et	Me	2-Br-3,6-diCl-Ph

[0025] [表9]



(I I)

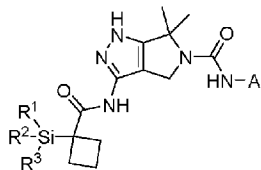


(I I)

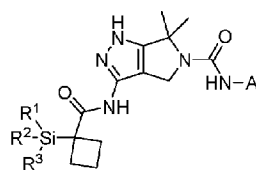
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-801	Me	Me	Me	2,3-diBr-6-Cl-Ph
II-802	Me	Et	Me	2,3-diBr-6-Cl-Ph
II-803	Me	Me	Me	2-Br-3-Me-6-Cl-Ph
II-804	Me	Et	Me	2-Br-3-Me-6-Cl-Ph
II-805	Me	Me	Me	2-Br-3-MeO-6-Cl-Ph
II-806	Me	Et	Me	2-Br-3-MeO-6-Cl-Ph
II-807	Me	Me	Me	2,6-diBr-3-F-Ph
II-808	Me	Et	Me	2,6-diBr-3-F-Ph
II-809	Me	Me	Me	2,6-diBr-4-F-Ph
II-810	Me	Et	Me	2,6-diBr-4-F-Ph
II-811	Me	Me	Me	2,6-diBr-3-Cl-Ph
II-812	Me	Et	Me	2,6-diBr-3-Cl-Ph
II-813	Me	Me	Me	2,6-diBr-4-Cl-Ph
II-814	Me	Et	Me	2,6-diBr-4-Cl-Ph
II-815	Me	Me	Me	2,3,6-triBr-Ph
II-816	Me	Et	Me	2,3,6-triBr-Ph
II-817	Me	Me	Me	2,4,6-triBr-Ph
II-818	Me	Et	Me	2,4,6-triBr-Ph
II-819	Me	Me	Me	2,6-diBr-3-Me-Ph
II-820	Me	Et	Me	2,6-diBr-3-Me-Ph
II-821	Me	Me	Me	2,6-diBr-4-Me-Ph
II-822	Me	Et	Me	2,6-diBr-4-Me-Ph
II-823	Me	Me	Me	2,6-diBr-3-MeO-Ph
II-824	Me	Et	Me	2,6-diBr-3-MeO-Ph
II-825	Me	Me	Me	2,6-diBr-4-MeO-Ph
II-826	Me	Et	Me	2,6-diBr-4-MeO-Ph
II-827	Me	Me	Me	2-Br-3-F-6-Me-Ph
II-828	Me	Et	Me	2-Br-3-F-6-Me-Ph
II-829	Me	Me	Me	2-Br-4-F-6-Me-Ph
II-830	Me	Et	Me	2-Br-4-F-6-Me-Ph
II-831	Me	Me	Me	2-Br-3-Cl-6-Me-Ph
II-832	Me	Et	Me	2-Br-3-Cl-6-Me-Ph
II-833	Me	Me	Me	2-Br-4-Cl-6-Me-Ph
II-834	Me	Et	Me	2-Br-4-Cl-6-Me-Ph
II-835	Me	Me	Me	2,3-diBr-6-Me-Ph
II-836	Me	Et	Me	2,3-diBr-6-Me-Ph
II-837	Me	Me	Me	2,4-diBr-6-Me-Ph
II-838	Me	Et	Me	2,4-diBr-6-Me-Ph
II-839	Me	Me	Me	2-Br-3,6-diMe-Ph
II-840	Me	Et	Me	2-Br-3,6-diMe-Ph
II-841	Me	Me	Me	2-Br-4,6-diMe-Ph
II-842	Me	Et	Me	2-Br-4,6-diMe-Ph
II-843	Me	Me	Me	2-Br-3-MeO-6-Me-Ph
II-844	Me	Et	Me	2-Br-3-MeO-6-Me-Ph
II-845	Me	Me	Me	2-Br-4-MeO-6-Me-Ph
II-846	Me	Et	Me	2-Br-4-MeO-6-Me-Ph
II-847	Me	Me	Me	2-Br-3-F-6-MeO-Ph
II-848	Me	Et	Me	2-Br-3-F-6-MeO-Ph
II-849	Me	Me	Me	2-Br-4-F-6-MeO-Ph
II-850	Me	Et	Me	2-Br-4-F-6-MeO-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-851	Me	Me	Me	2-Br-3-Cl-6-MeO-Ph
II-852	Me	Et	Me	2-Br-3-Cl-6-MeO-Ph
II-853	Me	Me	Me	2-Br-4-Cl-6-MeO-Ph
II-854	Me	Et	Me	2-Br-4-Cl-6-MeO-Ph
II-855	Me	Me	Me	2,3-diBr-6-MeO-Ph
II-856	Me	Et	Me	2,3-diBr-6-MeO-Ph
II-857	Me	Me	Me	2,4-diBr-6-MeO-Ph
II-858	Me	Et	Me	2,4-diBr-6-MeO-Ph
II-859	Me	Me	Me	2-Br-3-Me-6-MeO-Ph
II-860	Me	Et	Me	2-Br-3-Me-6-MeO-Ph
II-861	Me	Me	Me	2-Br-4-Me-6-MeO-Ph
II-862	Me	Et	Me	2-Br-4-Me-6-MeO-Ph
II-863	Me	Me	Me	2-Br-3,6-diMeO-Ph
II-864	Me	Et	Me	2-Br-3,6-diMeO-Ph
II-865	Me	Me	Me	2-Br-4,6-diMeO-Ph
II-866	Me	Et	Me	2-Br-4,6-diMeO-Ph
II-867	Me	Me	Me	2-Me-3,6-diF-Ph
II-868	Me	Et	Me	2-Me-3,6-diF-Ph
II-869	Me	Me	Me	2-Me-3-Cl-6-F-Ph
II-870	Me	Et	Me	2-Me-3-Cl-6-F-Ph
II-871	Me	Me	Me	2-Me-3-Br-6-F-Ph
II-872	Me	Et	Me	2-Me-3-Br-6-F-Ph
II-873	Me	Me	Me	2,3-diMe-6-F-Ph
II-874	Me	Et	Me	2,3-diMe-6-F-Ph
II-875	Me	Me	Me	2,4-diMe-6-F-Ph
II-876	Me	Et	Me	2,4-diMe-6-F-Ph
II-877	Me	Me	Me	2-Me-3-MeO-6-F-Ph
II-878	Me	Et	Me	2-Me-3-MeO-6-F-Ph
II-879	Me	Me	Me	2-Me-4-MeO-6-F-Ph
II-880	Me	Et	Me	2-Me-4-MeO-6-F-Ph
II-881	Me	Me	Me	2-Me-3-F-6-Cl-Ph
II-882	Me	Et	Me	2-Me-3-F-6-Cl-Ph
II-883	Me	Me	Me	2-Me-3,6-diCl-Ph
II-884	Me	Et	Me	2-Me-3,6-diCl-Ph
II-885	Me	Me	Me	2-Me-3-Br-6-Cl-Ph
II-886	Me	Et	Me	2-Me-3-Br-6-Cl-Ph
II-887	Me	Me	Me	2,3-diMe-6-Cl-Ph
II-888	Me	Et	Me	2,3-diMe-6-Cl-Ph
II-889	Me	Me	Me	2,4-diMe-6-Cl-Ph
II-890	Me	Et	Me	2,4-diMe-6-Cl-Ph
II-891	Me	Me	Me	2-Me-3-MeO-6-Cl-Ph
II-892	Me	Et	Me	2-Me-3-MeO-6-Cl-Ph
II-893	Me	Me	Me	2-Me-4-MeO-6-Cl-Ph
II-894	Me	Et	Me	2-Me-4-MeO-6-Cl-Ph
II-895	Me	Me	Me	2-Me-3-F-6-Br-Ph
II-896	Me	Et	Me	2-Me-3-F-6-Br-Ph
II-897	Me	Me	Me	2-Me-3-Cl-6-Br-Ph
II-898	Me	Et	Me	2-Me-3-Cl-6-Br-Ph
II-899	Me	Me	Me	2-Me-3,6-diBr-Ph
II-900	Me	Et	Me	2-Me-3,6-diBr-Ph

[0026] [表10]



(I I)

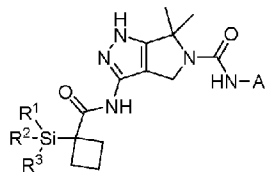


(I I)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-901	Me	Me	Me	2,3-diMe-6-Br-Ph
II-902	Me	Et	Me	2,3-diMe-6-Br-Ph
II-903	Me	Me	Me	2,4-diMe-6-Br-Ph
II-904	Me	Et	Me	2,4-diMe-6-Br-Ph
II-905	Me	Me	Me	2-Me-3-MeO-6-Br-Ph
II-906	Me	Et	Me	2-Me-3-MeO-6-Br-Ph
II-907	Me	Me	Me	2-Me-4-MeO-6-Br-Ph
II-908	Me	Et	Me	2-Me-4-MeO-6-Br-Ph
II-909	Me	Me	Me	2-Me-3-F-6-Me-Ph
II-910	Me	Et	Me	2-Me-3-F-6-Me-Ph
II-911	Me	Me	Me	2-Me-3-Cl-6-Me-Ph
II-912	Me	Et	Me	2-Me-3-Cl-6-Me-Ph
II-913	Me	Me	Me	2-Me-3-Br-6-Me-Ph
II-914	Me	Et	Me	2-Me-3-Br-6-Me-Ph
II-915	Me	Me	Me	2,3,6-triMe-Ph
II-916	Me	Et	Me	2,3,6-triMe-Ph
II-917	Me	Me	Me	2,4,6-triMe-Ph
II-918	Me	Et	Me	2,4,6-triMe-Ph
II-919	Me	Me	Me	2-Me-3-MeO-6-Me-Ph
II-920	Me	Et	Me	2-Me-3-MeO-6-Me-Ph
II-921	Me	Me	Me	2-Me-4-MeO-6-Me-Ph
II-922	Me	Et	Me	2-Me-4-MeO-6-Me-Ph
II-923	Me	Me	Me	2-Me-3-F-6-MeO-Ph
II-924	Me	Et	Me	2-Me-3-F-6-MeO-Ph
II-925	Me	Me	Me	2-Me-3-Cl-6-MeO-Ph
II-926	Me	Et	Me	2-Me-3-Cl-6-MeO-Ph
II-927	Me	Me	Me	2-Me-3-Br-6-MeO-Ph
II-928	Me	Et	Me	2-Me-3-Br-6-MeO-Ph
II-929	Me	Me	Me	2,3-diMe-6-MeO-Ph
II-930	Me	Et	Me	2,3-diMe-6-MeO-Ph
II-931	Me	Me	Me	2,4-diMe-6-MeO-Ph
II-932	Me	Et	Me	2,4-diMe-6-MeO-Ph
II-933	Me	Me	Me	2-Me-3,6-diMeO-Ph
II-934	Me	Et	Me	2-Me-3,6-diMeO-Ph
II-935	Me	Me	Me	2-Me-4,6-diMeO-Ph
II-936	Me	Et	Me	2-Me-4,6-diMeO-Ph
II-937	Me	Me	Me	2-MeO-3,6-diF-Ph
II-938	Me	Et	Me	2-MeO-3,6-diF-Ph
II-939	Me	Me	Me	2-MeO-3-Cl-6-F-Ph
II-940	Me	Et	Me	2-MeO-3-Cl-6-F-Ph
II-941	Me	Me	Me	2-MeO-3-Br-6-F-Ph
II-942	Me	Et	Me	2-MeO-3-Br-6-F-Ph
II-943	Me	Me	Me	2-MeO-3-Me-6-F-Ph
II-944	Me	Et	Me	2-MeO-3-Me-6-F-Ph
II-945	Me	Me	Me	2,3-diMeO-6-F-Ph
II-946	Me	Et	Me	2,3-diMeO-6-F-Ph
II-947	Me	Me	Me	2,4-diMeO-6-F-Ph
II-948	Me	Et	Me	2,4-diMeO-6-F-Ph
II-949	Me	Me	Me	2-MeO-3-F-6-Cl-Ph
II-950	Me	Et	Me	2-MeO-3-F-6-Cl-Ph

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-951	Me	Me	Me	2-MeO-3,6-Cl-Ph
II-952	Me	Et	Me	2-MeO-3,6-Cl-Ph
II-953	Me	Me	Me	2-MeO-3-Br-6-Cl-Ph
II-954	Me	Et	Me	2-MeO-3-Br-6-Cl-Ph
II-955	Me	Me	Me	2-MeO-3,6-diBr-Ph
II-956	Me	Et	Me	2-MeO-3,6-diBr-Ph
II-957	Me	Me	Me	2,3-diMeO-6-Cl-Ph
II-958	Me	Et	Me	2,3-diMeO-6-Cl-Ph
II-959	Me	Me	Me	2,4-diMeO-6-Cl-Ph
II-960	Me	Et	Me	2,4-diMeO-6-Cl-Ph
II-961	Me	Me	Me	2-MeO-3-F-6-Br-Ph
II-962	Me	Et	Me	2-MeO-3-F-6-Br-Ph
II-963	Me	Me	Me	2-MeO-3-Cl-6-Br-Ph
II-964	Me	Et	Me	2-MeO-3-Cl-6-Br-Ph
II-965	Me	Me	Me	2-MeO-3,6-diBr-Ph
II-966	Me	Et	Me	2-MeO-3,6-diBr-Ph
II-967	Me	Me	Me	2-MeO-3-Me-6-Br-Ph
II-968	Me	Et	Me	2-MeO-3-Me-6-Br-Ph
II-969	Me	Me	Me	2,3-diMeO-6-Br-Ph
II-970	Me	Et	Me	2,3-diMeO-6-Br-Ph
II-971	Me	Me	Me	2,4-diMeO-6-Br-Ph
II-972	Me	Et	Me	2,4-diMeO-6-Br-Ph
II-973	Me	Me	Me	2-MeO-3-F-6-Me-Ph
II-974	Me	Et	Me	2-MeO-3-F-6-Me-Ph
II-975	Me	Me	Me	2-MeO-3-Cl-6-Me-Ph
II-976	Me	Et	Me	2-MeO-3-Cl-6-Me-Ph
II-977	Me	Me	Me	2-MeO-3-Br-6-Me-Ph
II-978	Me	Et	Me	2-MeO-3-Br-6-Me-Ph
II-979	Me	Me	Me	2-MeO-3,6-diMe-Ph
II-980	Me	Et	Me	2-MeO-3,6-diMe-Ph
II-981	Me	Me	Me	2,3-diMeO-6-Me-Ph
II-982	Me	Et	Me	2,3-diMeO-6-Me-Ph
II-983	Me	Me	Me	2,4-diMeO-6-Me-Ph
II-984	Me	Et	Me	2,4-diMeO-6-Me-Ph
II-985	Me	Me	Me	2,6-di-MeO-3-F-Ph
II-986	Me	Et	Me	2,6-di-MeO-3-F-Ph
II-987	Me	Me	Me	2,6-di-MeO-3-Cl-Ph
II-988	Me	Et	Me	2,6-di-MeO-3-Cl-Ph
II-989	Me	Me	Me	2,6-di-MeO-3-Br-Ph
II-990	Me	Et	Me	2,6-di-MeO-3-Br-Ph
II-991	Me	Me	Me	2,6-di-MeO-3-Me-Ph
II-992	Me	Et	Me	2,6-di-MeO-3-Me-Ph
II-993	Me	Me	Me	2,3,6-triMeO-Ph
II-994	Me	Et	Me	2,3,6-triMeO-Ph
II-995	Me	Me	Me	2,4,6-triMeO-Ph
II-996	Me	Et	Me	2,4,6-triMeO-Ph

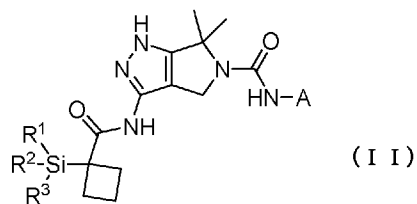
[0027] [表11]



(I I)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-997	Me	Me	Me	6-F-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-998	Me	Et	Me	6-F-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-999	Me	Me	Me	6-Cl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1000	Me	Et	Me	6-Cl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1001	Me	Me	Me	6-Br-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1002	Me	Et	Me	6-Br-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1003	Me	Me	Me	6-Me-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1004	Me	Et	Me	6-Me-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1005	Me	Me	Me	6-MeO-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1006	Me	Et	Me	6-MeO-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl
II-1007	Me	Me	Me	pyridin-2-yl
II-1008	Me	Et	Me	pyridin-2-yl
II-1009	Me	Me	Me	3-F-pyridin-2-yl
II-1010	Me	Et	Me	3-F-pyridin-2-yl
II-1011	Me	Me	Me	3-Cl-pyridin-2-yl
II-1012	Me	Et	Me	3-Cl-pyridin-2-yl
II-1013	Me	Me	Me	3-Br-pyridin-2-yl
II-1014	Me	Et	Me	3-Br-pyridin-2-yl
II-1015	Me	Me	Me	3-Me-pyridin-2-yl
II-1016	Me	Et	Me	3-Me-pyridin-2-yl
II-1017	Me	Me	Me	3-MeO-pyridin-2-yl
II-1018	Me	Et	Me	3-MeO-pyridin-2-yl
II-1019	Me	Me	Me	pyridin-3-yl
II-1020	Me	Et	Me	pyridin-3-yl
II-1021	Me	Me	Me	2-F-pyridin-3-yl
II-1022	Me	Et	Me	2-F-pyridin-3-yl
II-1023	Me	Me	Me	2-Cl-pyridin-3-yl
II-1024	Me	Et	Me	2-Cl-pyridin-3-yl
II-1025	Me	Me	Me	2-Br-pyridin-3-yl
II-1026	Me	Et	Me	2-Br-pyridin-3-yl
II-1027	Me	Me	Me	2-MeO-pyridin-3-yl
II-1028	Me	Et	Me	2-MeO-pyridin-3-yl
II-1029	Me	Me	Me	pyridin-4-yl
II-1030	Me	Et	Me	pyridin-4-yl
II-1031	Me	Me	Me	3-F-isothiazol-4-yl
II-1032	Me	Et	Me	3-F-isothiazol-4-yl
II-1033	Me	Me	Me	3-Cl-isothiazol-4-yl
II-1034	Me	Et	Me	3-Cl-isothiazol-4-yl
II-1035	Me	Me	Me	3-Me-isothiazol-4-yl
II-1036	Me	Et	Me	3-Me-isothiazol-4-yl
II-1037	Me	Me	Me	3-F-isoxazol-4-yl
II-1038	Me	Et	Me	3-F-isoxazol-4-yl
II-1039	Me	Me	Me	3-Cl-isoxazol-4-yl
II-1040	Me	Et	Me	3-Cl-isoxazol-4-yl
II-1041	Me	Me	Me	3-Me-isoxazol-4-yl
II-1042	Me	Et	Me	3-Me-isoxazol-4-yl
II-1043	Me	Me	Me	thiophen-2-yl
II-1044	Me	Et	Me	thiophen-2-yl
II-1045	Me	Me	Me	thiophen-3-yl
II-1046	Me	Et	Me	thiophen-3-yl

[0028] [表12]



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	A
II-1047	Me	Me	Me	benzofuran-7-yl
II-1048	Me	Et	Me	benzofuran-7-yl
II-1049	Me	Me	Me	6-F-benzofuran-7-yl
II-1050	Me	Et	Me	6-F-benzofuran-7-yl
II-1051	Me	Me	Me	6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1052	Me	Et	Me	6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1053	Me	Me	Me	6-Br-benzofuran-7-yl
II-1054	Me	Et	Me	6-Br-benzofuran-7-yl
II-1055	Me	Me	Me	6-Me-benzofuran-7-yl
II-1056	Me	Et	Me	6-Me-benzofuran-7-yl
II-1057	Me	Me	Me	6-MeO-benzofuran-7-yl
II-1058	Me	Et	Me	6-MeO-benzofuran-7-yl
II-1059	Me	Me	Me	2-Me-6-F-benzofuran-7-yl
II-1060	Me	Et	Me	2-Me-6-F-benzofuran-7-yl
II-1061	Me	Me	Me	3-Me-6-F-benzofuran-7-yl
II-1062	Me	Et	Me	3-Me-6-F-benzofuran-7-yl
II-1063	Me	Me	Me	2-Cl-6-F-benzofuran-7-yl
II-1064	Me	Et	Me	2-Cl-6-F-benzofuran-7-yl
II-1065	Me	Me	Me	3-Cl-6-F-benzofuran-7-yl
II-1066	Me	Et	Me	3-Cl-6-F-benzofuran-7-yl
II-1067	Me	Me	Me	2-Me-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1068	Me	Et	Me	2-Me-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1069	Me	Me	Me	3-Me-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1070	Me	Et	Me	3-Me-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1071	Me	Me	Me	2-Cl-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1072	Me	Et	Me	2-Cl-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1073	Me	Me	Me	3-Cl-6-Cl-benzofuran-7-yl
II-1074	Me	Et	Me	3-Cl-6-Cl-benzofuran-7-yl

発明の効果

[0029] 一般式 (I) で表される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物は、腫瘍の治療薬および／または予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

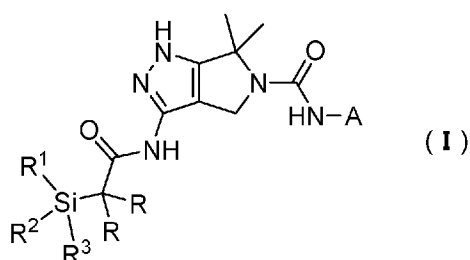
[0030] 本発明の一実施形態について、以下に説明する。なお、本明細書中、「一般式 (I) で表される化合物」等を便宜上、それぞれ「化合物 (I) 」等と

もいう。以下に定義または例示される各種の置換基は、任意に選択して組み合わせることができる。なお、本明細書中において、「置換ジヒドロピロロピラゾール化合物」を「置換ジヒドロピロロピラゾール誘導体」ともいう。

[0031] 本発明の一実施形態は、一般式 (I) で表される化合物またはその薬学上許容される塩含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物である。

[0032] <1. 一般式 (I) で表される化合物またはその薬学上許容される塩>

[化4]



[式中、

2つのRは、それぞれ独立にC₁₋₃アルキル基を示す、または、互いに結合してC₂₋₅アルキレン基を形成している基を示し、

Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す。

[0033] 本明細書中、「置換されていてもよい」との語は、当該基が無置換のものであってもよく、置換基でさらに置換されたものであってもよいことを意味する。

[0034] 上記置換基は、1価の基を意味し、例えば、直鎖もしくは分岐C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、直鎖もしくは分岐C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₆シクロアルケニル基、直鎖もしくは分岐C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基 (=O)、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ニトロ基、カルボキシ基 (-COOH)、カルバモイル基 (-CONH₂)、N-モノC₁₋₆アルキルカルバモイル基、N, N-

ジC₁₋₆アルキルカルバモイル基（2つのアルキル基は異なっていてもよい）、C₁₋₆アルカノイルオキシ基（-OCOR⁴、R⁴はC₁₋₃アルキル基）、C₆₋₁₀アリール基、および、複素環基が挙げられる。上記置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、オキソ基（=O）、直鎖もしくは分岐C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリール基、複素環基等で置換されていてもよい。置換基がアミノ基またはカルボキシ基の場合には、その塩の形態であってもよい。

[0035] 当該基が置換基を2つ以上有する場合には、2つの置換基が互いに結合して環状構造を形成してもよい。2つの置換基が互いに結合して環状構造を形成する場合としては、例えば、シクロプロピル基、メチレンジオキシ基、オキシエチレン基が挙げられる。具体的には、ベンゼン環にメチレンジオキシ基が結合した場合、当該置換基は1, 3-ベンゾジオキソール基となり、ベンゼン環にオキシエチレン基が結合した場合、当該置換基は2, 3-ジヒドロベンゾフランニル基となる。

[0036] 本明細書記載の直鎖もしくは分岐C₁₋₆アルキル基とは、炭素数1乃至6の直鎖もしくは分岐アルキル基を意味する。直鎖もしくは分岐C₁₋₆アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、または、2, 3-ジメチルブチル基のようなC₁₋₆アルキル基が挙げられる、上記置換基は、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基である。

- [0037] ハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルキル基としては、例えば、クロロメチル基、ブromoメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブromoメチル基、ジヨードメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブromoエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、パーフルオロプロピル基、1-フルオロメチルエチル基、1-ジフルオロメチルエチル基、1-トリフルオロメチルエチル基、1-フルオロ-1-メチルエチル基、4-フルオロブチル基、パーフルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、パーフルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基、または、パーフルオロヘキシル基が挙げられる。
- [0038] アリール基で置換された C_{1-6} アルキル基は、例えば C_{7-11} アラルキル基であってもよい。 C_{7-11} アラルキル基は、合計炭素数7~11の、アリール基を有するアルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基およびナフチルメチル基が挙げられる。
- [0039] 本明細書記載の C_{3-6} シクロアルキル基とは、炭素数3乃至6の環状アルキル基を意味する。 C_{3-6} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の単環；ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル基等の縮合環；スピロ[2. 3]ヘキシル基等のスピロ環が挙げられる。上記置換基は、好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基である。
- [0040] 本明細書記載の直鎖もしくは分岐 C_{2-6} アルケニル基とは、炭素数2乃至6の直鎖もしくは分岐アルケニル基を意味する。直鎖もしくは分岐 C_{2-6} アルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペン-1-イル基、プロペン-2-イル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、

2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、5-ペンテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、4-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、4-メチル-3-ブテニル基、1,2-ジメチル-1-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘキセニル基およびこれらの構造異性体のようなアルケニル基が挙げられる。

[0041] 本明細書記載の C_{3-6} シクロアルケニル基とは、炭素数3乃至6のシクロアルケニル基を意味する。 C_{3-6} シクロアルケニル基としては、例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基およびシクロヘキセニル基が挙げられる。

[0042] 本明細書記載の C_{2-6} アルキニル基とは、炭素数2乃至6のアルキニル基を意味する。 C_{2-6} アルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

[0043] 本明細書記載の C_{1-6} アルコキシ基とは、オキシ基(-O-)と、当該オキシ基に結合した直鎖もしくは分岐 C_{1-6} アルキル基、または、 C_{3-6} シクロアルキル基からなる基を意味する。 C_{1-6} アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、ブトキシ基、シクロブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

[0044] 本明細書記載の C_{1-6} アルキルアミノ基とは、1個もしくは独立して選択される2個の上記直鎖もしくは分岐 C_{1-6} アルキル基、または、 C_{3-6} シクロアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。 C_{1-6} アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、シクロブチルア

ミノ基、ペンチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチル（メチル）アミノ基、イソプロピル（メチル）アミノ基、シクロプロピル（メチル）アミノ基が挙げられる

- [0045] 本明細書記載のハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、または、ヨウ素原子を意味する。
- [0046] 本明細書記載の C_{6-10} アリール基とは、炭素数6乃至10のアリール基を意味する。 C_{6-10} アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。
- [0047] 本明細書記載の複素環基とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1つ有する環状基を意味し、芳香族複素環基であってもよく、非芳香族複素環基であってもよい。芳香族複素環基としては、例えば、ピリジン基、ピリミジン基、ピリダジン基、ピラジン基、トリアジン基、ピロール基、イミダゾール基、ピラゾール基、インドール基、インダゾール基、フラン基、ベンゾフラン基、チオフェン基、ベンゾチオフェン基、チアゾール基、イソチアゾール基、オキサゾール基、イソキサゾール基およびオキサジアゾール基が挙げられる。非芳香族複素環基としては、例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基およびチオモルホリニル基が挙げられる。
- [0048] 2つのRが互いに結合して C_{2-5} アルキレン基を形成している基とは、上記 C_{1-6} アルキル基のうち、炭素数2乃至5のものに相当する C_{2-5} アルキル基から、さらに1つの水素原子を除いてなる2価の基を意味する。 C_{2-5} アルキレン基としては、1, 2-エチレン基、1, 2-プロピレン基、1, 3-プロピレン基、1, 2-ブチレン基、1, 3-ブチレン基、1, 4-ブチレン基、2, 3-ブチレン基、1, 2-ペンチレン基、1, 3-ペンチレン基、1, 4-ペンチレン基、1, 5-ペンチレン基、2, 3-ペンチレン基、2, 4-ペンチレン基が挙げられる。
- [0049] R^1 、 R^2 または R^3 としての直鎖もしくは分岐 C_{1-4} アルキル基は、炭素数

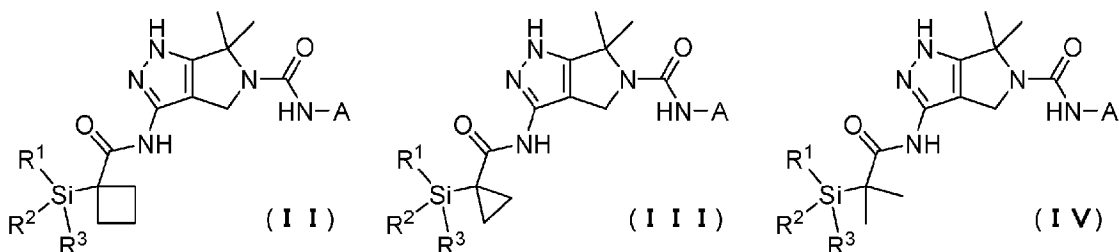
1乃至4の直鎖もしくは分岐アルキル基であり、上記C₁₋₆アルキル基のうち、炭素数1乃至4のものに相当する。

[0050] R⁴としてのC₁₋₃アルキル基は、炭素数1乃至3のアルキル基であり、上記C₁₋₆アルキル基のうち、炭素数1乃至3のものに相当する。C₁₋₃アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

[0051] Aとしてのヘテロアリール基は、上記複素環基のうち、芳香族複素環基に相当する。

[0052] 本実施形態に係る化合物は、一般式(ⅠⅠ)、一般式(ⅠⅠⅠ)、または、一般式(ⅠⅤ)のいずれかの化学式で表される化合物であってもよい。

[0053] [化5]



一般式(ⅠⅠ)、一般式(ⅠⅠⅠ)、および、一般式(ⅠⅤ)において、R¹、R²、R³、および、Aは、一般式(Ⅰ)における定義と同じである。

[0054] 一般式(Ⅰ)において、2つのRは、それぞれ独立にC₁₋₃アルキル基であってもよく、互いに結合してC₂₋₅アルキレン基を形成している基であってもよい。

[0055] 一般式(Ⅰ)、一般式(ⅠⅠ)、一般式(ⅠⅠⅠ)、および、一般式(ⅠⅤ)において、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基であってもよい。

[0056] 一般式(Ⅰ)、一般式(ⅠⅠ)、一般式(ⅠⅠⅠ)、および、一般式(ⅠⅤ)において、Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基であってもよい。

[0057] 化合物(Ⅰ)としては、化合物(ⅠⅠ)で表される化合物が好ましい。また、化合物(ⅠⅠ)の中でも、以下に示す化合物群から選択される化合物が

好ましい。

6, 6-ジメチル-N-フェニル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-1)

6, 6-ジメチル-N-(p-トリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-25)

N-(4-メトキシフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-79)

N-(4-フルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-7)

6, 6-ジメチル-N-(ピリジン-3-イル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-1019)

N-(2-フルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-3)

6, 6-ジメチル-N-(o-トリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-21)

6, 6-ジメチル-N-(m-トリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号11-23)

N-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6, 6-ジメチル-3-[

1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 71)

N - (3 - フルオロフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 5)

N - (3 - クロロフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 11)

N - (2 - メトキシフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 75)

N - (2 - クロロフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 9)

N - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 69)

6, 6 - ジメチル - N - (ピリジン - 2 - イル) - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 1007)

N - (2 - エチルフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H) - カルボキサミド (化合物番号 11 - 27)

N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 6, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (トリ

メチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-381)

N-(2, 3-ジフルオロフェニル) - 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-99)

N-(2, 3-ジメチルフェニル) - 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-375)

N-(2-フルオロ-6-メチルフェニル) - 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-129)

N-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-87)

N-(2-エトキシフェニル) - 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-81)

6, 6-ジメチル-N-(2-(トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3-[1-(トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 II-93)

N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 6, 6-ジメチル-3-[1

－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－125）

N－（2, 6－ジフルオロフェニル）－6, 6－ジメチル－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－105）

N－[2－（tert－ブチル）フェニル]－6, 6－ジメチル－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－57）

6, 6－ジメチル－N－（2－（トリフルオロメチル）フェニル）－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－51）

N－（3－フルオロ－2－メチルフェニル）－6, 6－ジメチル－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－357）

N－（2－シアノフェニル）－6, 6－ジメチル－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－63）

N－（4－フルオロ－2－メチルフェニル）－6, 6－ジメチル－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－c] ピラゾール－5（1H）－カルボキサミド（化合物番号 11－359）

N－（2－クロロ－6－メチルフェニル）－6, 6－ジメチル－3－[1－（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]－4, 6－ジヒドロピロロ

ロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-215)

N-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロ
ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-123)

N-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロ
ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-127)

N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロ
ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-361)

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ
[3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-101)

N-(2, 5-ジフルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ
[3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-103)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-379)

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロ

ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-113)

N-(2, 4-ジメチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-377)

3-[1-(エチルジメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-N-(2-フルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-4)

6, 6-ジメチル-N-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-1035)

6, 6-ジメチル-N-(チオフェン-2-イル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-2, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-1043)

6, 6-ジメチル-N-(チオフェン-3-イル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-2, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-1045)

N-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-615)

N-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒド

ロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-161)

N- [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル] -6, 6-ジメチル-3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-153)

N- (5-クロロ-2-メチルフェニル) -6, 6-ジメチル-3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-367)

N- (2, 5-ジクロロフェニル) -6, 6-ジメチル-3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-197)

N- (2-シクロプロピルフェニル) -6, 6-ジメチル-3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-39)

N- (2, 6-ジクロロフェニル) -6, 6-ジメチル-3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-199)

6, 6-ジメチル-N- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) -3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-599)

N- (2-エチル-6-メチルフェニル) -6, 6-ジメチル-3- [1- (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] -4, 6-ジヒドロピロ

ロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-389)

N-(2-ブロモフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-15)

N-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-191)

N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-111)

6, 6-ジメチル-N-(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-597)

N-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-247)

N-[2-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-45)

N-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド

ド（化合物番号 11-629）

N-[2-フルオロ-6-(メトキシ-d3)フェニル]-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド（化合物番号 11-177）

N-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド（化合物番号 11-239）

N-(2-フルオロ-6-メトキシ-3-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド（化合物番号 11-689）

N-(2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド（化合物番号 11-609）

N-[2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル]-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド（化合物番号 11-169）

N-(2-ブロモ-6-クロロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド（化合物番号 11-207）

N-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド

ド（化合物番号 11-703）

N-（2-エチル-6-フルオロフェニル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化合物番号 11-137）

N-（2-ブromo-6-フルオロフェニル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化合物番号 11-121）

N-（2-ブromo-6-メチルフェニル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化合物番号 11-299）

N-（2-クロロ-5-メチルフェニル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化合物番号 11-213）

N-（6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化合物番号 11-997）

N-（2-シアノ-6-フルオロフェニル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化合物番号 11-185）

N-（2-クロロ-6-シクロプロピルフェニル）-6, 6-ジメチル-3-[1-（トリメチルシリル）シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5（1H）-カルボキサミド（化

化合物番号 11-231)

N-(2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-669)

N-(6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-1049)

N-(2-クロロ-3-フルオロ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-747)

N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-709)

N-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-245)

N-(6-フルオロ-3-メチルベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-1061)

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサ

ミド (化合物番号 11-1063)

N-(6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-1059)

[0058] 化合物(11)の中でも、以下に示す化合物群から選択される化合物がより好ましい。

N-(2-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-3) 6,6-ジメチル-N-(o-トリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-21)

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-215)

N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-361)

N-(2,5-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-379)

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-383)

号 11-113)

N-(2-ブロモ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-299)

N-(2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-669)

N-(6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-1049)

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-1063)

N-(6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(化合物番号 11-1059)

[0059] 化合物(1)またはその薬理上許容される塩は、単一の光学活性体であってもよく、複数の光学活性体の混合物であってもよい。

[0060] 化合物(1)に幾何異性体又は回転異性体が存在する場合、それらの異性体も本発明の範囲に含まれ、また、プロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明に包含される。

[0061] 本実施形態に係る「薬理上許容される塩」とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸

、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩；リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、モルホリン、グルコサミン、エチレンジアミン、グアニジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等との四級アンモニウム塩等が挙げられる。

[0062] 化合物（1）またはその薬理上許容される塩は、水和物、または、溶媒和物を形成することができ、その各々またはそれらの混合物は、本発明に包含される。

[0063] 化合物（1）は、構成する原子の一つまたは複数で非天然の比率の原子同位体を含むこともある。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、フッ素-18（ ^{18}F ）、硫黄-35（ ^{35}S ）、または、ヨウ素-125（ ^{125}I ）などが挙げられる。これらの化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。化合物（1）のすべての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明に包含される。

[0064] 化合物（1）またはその薬理上許容される塩は、例えば、国際公開第2016/204153号に記載された方法によって製造することができる。

[0065] <2. 免疫療法剤>

本実施形態に係る医薬組成物における「免疫療法剤」は、腫瘍の免疫療法において現在用いられている薬剤、または将来用いられ得る薬剤であれば特に限定されない。本明細書中、「免疫療法」とは免疫応答の活性化や免疫応答細胞の増加等を介した免疫賦活療法を意味する。免疫療法剤としては、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、TIM-3、KIR、LAG

ー3、VISTA、BTLA等の免疫チェックポイントを阻害する薬剤（免疫チェックポイント阻害剤）；OX40、IL-10R、GITR、CD27、CD28、CD137、ICOS等を刺激し免疫を活性化する薬剤（免疫活性化剤）が挙げられる。

[0066] 上記免疫チェックポイント阻害剤の具体例としては、例えば、イピリムマブ（ipilimumab）、トレメリムマブ（tremelimumab）、ニボルマブ（nivolumab）、ペンブロリズマブ（pembrolizumab）、ピディリズマブ（pidilizumab）、JNJ-63723283、デュルバルマブ（durvalumab；MED14736）、アテゾリズマブ（atezolizumab；RG7446）、アベルマブ（avelumab；MSB0010718C）、BMS-936559、LY3300054、FAZ053、MPDL3280Aが挙げられる。

[0067] 上記免疫活性化剤の具体例としては、例えば、AM0010、GSK3174998、MOXR0916、PF-04518600、MED10562、TRX518、MED11873、バルリルマブ（varlilumab）、ウレルマブ（urelumab）、ウトミルマブ（utomilumab）、MED1-570が挙げられる。

[0068] 本実施形態に係る医薬組成物における「免疫療法剤」は、抗体であってもよい。このような抗体としては、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体が好ましく、抗PD-1抗体（例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ）がより好ましい。

[0069] 本実施形態に係る医薬組成物における「免疫療法剤」は、1種単独を用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0070] <3. 一般式（1）で表される化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物であって、免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物>

本実施形態に係る医薬組成物は、具体的には、

(i) 化合物(1) またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する組成物、および、免疫療法剤を有効成分として含有する組成物が、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする医薬組成物であってもよく、または、

(ii) 化合物(1) またはその薬理上許容される塩、および、免疫療法剤を有効成分として含有する医薬組成物であってもよい。

[0071] 上記(i)の医薬組成物において、化合物(1) またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する組成物、および、免疫療法剤を有効成分として含有する組成物の投与時期に限定はなく、上記各組成物は、同時に、または異なる時間に投与され得る。上記(i)の医薬組成物において、化合物(1) またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する組成物、および免疫療法剤を有効成分として含有する組成物の一方を投与してから他方を投与するまでの期間に限定はないが、一方の薬理効果が残存する一定期間(例えば、1週間、好適には、2または3日間、より好適には、1日間、さらに好適には、2から6時間、さらにより好適には、1時間)内に他方を投与するのが好ましい。

[0072] 化合物(1) またはその薬理上許容される塩、および免疫療法剤は、必要に応じて、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、安定化剤、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、増粘剤、保存剤、抗酸化剤、甘味料、着色剤、香料等を添加して、医薬組成物として使用することができる。本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により、目的に合わせて適宜調製することができる。

[0073] 本実施形態に係る医薬組成物における、化合物(1) またはその薬理上許容される塩の含有量、および免疫療法剤の含有量は、適宜調整することができる。

[0074] 本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口投与用製剤、注射剤(例えば、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投

与、腹腔内投与)、点眼剤、点鼻剤、座剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、スプレー剤、貼付剤、吸入剤、経皮吸収製剤等の非経口投与用製剤、およびこれらの組み合わせ等、第十六改正日本薬局方 製剤総則に記載の剤形とすることができる。

[0075] 本実施形態に係る医薬組成物において、化合物(1)またはその薬理上許容される塩、および免疫療法剤は、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有されてもよく、また、双方が、単一の製剤(配合剤)に有効成分として含有されてもよい。

[0076] 賦形剤としては、例えば、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウムおよびリン酸水素カルシウムが挙げられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが挙げられる。結合剤としては、例えば、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびクエン酸カルシウムが挙げられる。コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴールおよびシリコーン樹脂が挙げられ、安定化剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチルおよびベンジルアルコールが挙げられる。

[0077] 等張化剤としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等が挙げられ、緩衝剤としては、ホウ酸、ホウ酸塩、リン酸、リン酸塩、クエン酸、クエン酸塩、酢酸、酢酸塩、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられ、pH調節剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。また、可溶化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000、精製大豆レシチン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール等が

挙げられ、増粘剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。安定化剤としては、例えば、エデト酸、エデト酸ナトリウム等が挙げられ、保存剤としては、例えば、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

[0078] 軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、および、スプレー剤等の経皮投与用医薬組成物が含んでいてもよい成分としては、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、サリチル酸エチレングリコール、ピロチオデカン等の吸収促進剤；アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ラルリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等の脂肪酸エステル；セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ベヘニルアルコール等の脂肪族アルコール；プロピレングリコール、プロピレンジオール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等のグリコール類；ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤等が挙げられる。

[0079] 化合物（1）またはその薬理上許容される塩の投与量、および免疫療法剤の投与経路、ならびに投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜調整することができる。例えば、経口投与の場合、それぞれの有効成分を、通常1日当たり0.01乃至2000mg、好ましくは1乃至500mgを1回又は数回に分けて投与することができる。

[0080] 軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、または、ゲル剤であれば、それぞれ

の有効成分が、通常0.00001% (w/v) 乃至10% (w/v)、好ましくは0.001% (w/v) 乃至5% (w/v) の濃度になるように調整したものを1回又は数回に分けて投与することができる。

[0081] 本実施形態に係る医薬組成物は、腫瘍を治療または予防するために好適に用いられる。上記腫瘍の例としては、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、血液腫瘍、血液悪性疾患、小児白血病、小児リンパ腫、ホジキン病、リンパ球性リンパ腫、皮膚性リンパ腫、急性白血病、慢性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病、形質細胞新生物、リンパ球様新生物、エイズ関連癌等の血液がん；膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、頭部および頸部の癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌、扁平上皮癌を含む皮膚の癌、線維肉腫、横紋筋肉腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞状癌、カポジ肉腫等の固形癌が挙げられる。

実施例

[0082] 以下に、本実施形態に係る化合物またはその薬学上許容される塩について、製造例（製造例1乃至11）、参考例（参考例1乃至15）、および、試験例（試験例1乃至4）を示して本発明を更に詳細に説明するが、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0083] 分取カラムクロマトグラフィーによる精製には、以下の装置を使用した。

装置1：EPCLC-W-Prep 2XY A-Type (YAMAZEN社製、商品名)

装置2：Purif (登録商標) - compact (Moritex社製、商品名)

装置3：Prominence 分取システム (島津製作所社製、商品名)

[0084] また、分取カラムクロマトグラフィーによる精製で使用した、固定相は以下のものである。

D I O L シリカゲル : C H R O M A T O R E X (商品名) D I O L M B
1 0 0 - 4 0 / 7 5 (富士シリシア化学社製)

D N H シリカゲル : C H R O M A T O R E X (商品名) D N H M B 1 0
0 - 4 0 / 7 5 (富士シリシア化学社製)

O D S シリカゲル : X B r i d g e C 1 8 P r e p (商品名)、粒子径
: 5 μ m, O B D, サイズ : 1 9 \times 1 5 0 mm (W a t e r s 社製)

C S H O D S シリカゲル : X S e l e c t C S H C 1 8 P r e p (商品名)、粒子径 : 5 μ m, O B D, サイズ : 1 9 \times 1 5 0 mm (W a t e r s 社製)

F l u o r o - p h e n y l シリカゲル : X S e l e c t C S H P r e p F l u o r o - p h e n y l (商品名)、粒子径 : 5 μ m, O B D, サイズ : 1 9 \times 1 5 0 mm (W a t e r s 社製)

[0085] 同位体の存在によりマススペクトルの値が複数観測される場合は、 m/z が最小のもののみ記載した。マススペクトルのイオン化モードの D U I S とは、E S I と A P C I のミックスモードである。

[0086] $^1\text{H-NMR}$ は、特記しない限り、テトラメチルシランを内部標準 (0 ppm) とする化学シフト (δ) で表示され、カップリング定数 (J 値) は Hz 単位で表記する。また、各ピークの分裂パターンの略号は、次のとおりの意味である。s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : カルテット、b r s : ブロードシングレット、m : マルチプレット。

[0087] 製造例、参考例及び試験例中に記載される略号は、通常、有機化学、薬学の分野で一般的に使用される意味で使用される。各略号は、具体的には、以下のように当業者に理解されるものである。

A T P : アデノシン三リン酸

B o c : t e r t - ブチルオキシカルボニル

C b z : ベンジルオキシカルボニル

C I : 化学イオン化

D I P E A : N, N - ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DPPA : ジフェニルフォスフォニルアジド

DTT : ジチオスレイトール

DUIS : デュアルイオンソース

Et : エチル

FBS : ウシ胎児血清

HEPES : N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸

MBP : ミエリン塩基タンパク

NADPH : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸

PBMC : 末梢血単核球

PBS : リン酸緩衝塩化ナトリウム水溶液

TBS : tert-ブチルジメチルシリル

TEA : トリエチルアミン

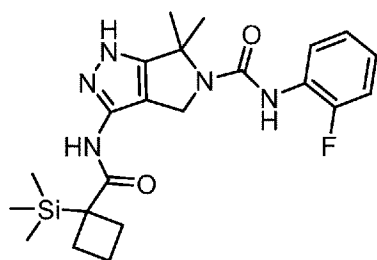
THF : テトラヒドロフラン

Tris : トリスヒドロキシメチルアミノメタン

[0088] (製造例1)

N-(2-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号11-3)

[化6]



参考例4と同様にして合成したエチル 5-(クロロカルボニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]

ド] -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-2 (4H) -カルボキシラート 118 mg (0.267 mmol) の 1, 4-ジオキサソ 2 ml 溶液に、窒素雰囲気下、DIPEA 0.15 ml (0.86 mmol)、2-フルオロアニリン 0.080 ml (0.83 mmol) を室温に加え、攪拌しながら 90°C で 9 時間反応させた。次いで、反応液を室温まで冷却し、N, N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン 0.15 ml (1.4 mmol) を室温に加えた後、攪拌しながら室温で 2.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層と水層を分液した後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 2, DIOL シリカゲル、溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 70:30 → 50:50 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルに溶解させた後、n-ヘキサンを加えて析出させた固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄してから減圧乾燥することにより、標記化合物 6 2.2 mg (収率 53%) を白色固体として得た。

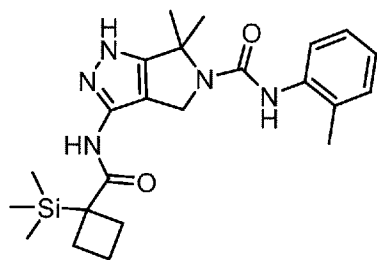
マススペクトル (CI, m/z) : 444 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.27 & 11.85 (br s, total 1H), 9.80 - 9.50 (m, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 1H), 7.24 - 7.03 (m, 3H), 4.74 - 4.51 (m, 2H), 2.56 - 2.39 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0089] (製造例 2)

6, 6-ジメチル-N-(オトリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-21)

[化7]



参考例4と同様にして合成したエチル 5-(クロロカルボニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート 117 mg (0.265 mmol) の、1,4-ジオキサン 2 ml 溶液に、窒素雰囲気下、DIPEA 0.15 ml (0.86 mmol)、オートルイジン 0.090 ml (0.84 mmol) を室温に加え、撹拌しながら 90°C で 5 時間反応させた。次いで、反応液を室温まで冷却し、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン 0.15 ml (1.4 mmol) を室温に加えた後、撹拌しながら室温で 1.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層と水層を分液した後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置 2, DIO L シリカゲル、溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル = 70 : 30 → 50 : 50 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルに溶解させた後、n-ヘキサンを加えて析出させた固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄してから減圧乾燥することにより、標記化合物 97.7 mg (収率 84%) を白色固体として得た。

マスペクトル (CI, m/z) : 440 [M+1]⁺。

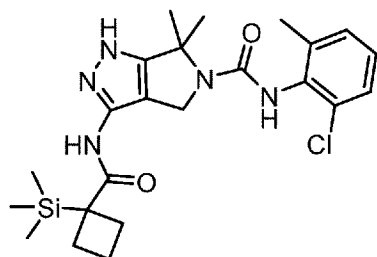
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 & 11.83 (br s, total 1H), 9.73 - 9.49 (m, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (dt, J = 1.2, 7.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 5H), 1.93 - 1.

73 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (m, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0090] (製造例3)

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-215)

[化8]



参考例4と同様にして合成したエチル 5-(クロロカルボニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート200mg (0.454mmol [純度を100%とした場合の計算値])の1,4-ジオキサン3ml溶液に、アルゴン雰囲気下、DIPEA 0.39ml (2.3mmol)、2-クロロ-6-メチルアニリン 0.16ml (1.4mmol)を室温に加え、マイクロウェーブ反応装置にて120℃で0.5時間反応させた後、150℃で2時間反応させた。次いで、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン 0.21ml (2.3mmol)を室温に加えた後、攪拌しながら室温で2時間反応させた。

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた全有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置1, DIOLシリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=70:30→50:50 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置1, シリカゲル, 溶出溶媒; 1,2-ジクロロエタン:メタノール=99:

1 → 92 : 8 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置3, ODSシリカゲル, 溶出溶媒; アセトニトリル : 1 mMリン酸二水素カリウム水溶液 = 50 : 50 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮してアセトニトリルを留去した。得られた濃縮液を酢酸エチルで抽出し、次いで全有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加えて溶解した後、n-ヘキサンを加えて析出させた固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物 23.6 mg (収率 11% [原料の純度を 100% とした場合の計算値]) を白色固体として得た。

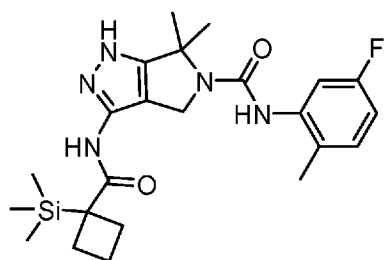
マスペクトル (CI, m/z) : 474 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.26 & 11.73 (br s, total 1H), 9.58 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.30 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 4.61 (br s, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 5H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0091] (製造例 4)

N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-361)

[化9]



参考例 3 と同様にして合成したエチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロ

口 [3, 4-c] ピラゾール-2 (4H) -カルボキシラート 103 mg (0.273 mmol) の 1, 4-ジオキサソラン 2 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、5-フルオロ-2-メチルフェニルイソシアナート 0.085 ml (0.66 mmol) を室温に加え、攪拌しながら室温で 1 時間反応させた。次いで、反応液を氷冷し、N, N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン 0.140 ml (1.29 mmol) を加えた後、攪拌しながら 0°C で 16 時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層と水層を分液した後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, D10L シリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 → 50:50 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 3, ODS シリカゲル, 溶出溶媒; アセトニトリル: 1 mM リン酸二水素カリウム水溶液 = 40:60 (V/V)) に付し、目的物を含む画分に酢酸エチルを加えて抽出した。得られた有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にメタノールを加えて溶解させた後、水を加えて析出させた固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物 42.7 mg (収率 34%) を白色固体として得た。

マススペクトル (CI, m/z): 458 [M+1]⁺。

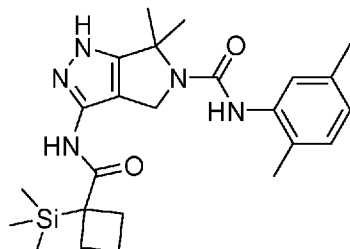
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.28 & 11.78 (br s, total 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.79 - 7.50 (m, 1H), 7.38 - 7.11 (m, 2H), 6.83 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 2.58 - 2.39 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 5H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0092] (製造例 5)

N-(2, 5-ジメチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリ

メチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 I I - 379)

[化10]



参考例3と同様にして合成したエチル 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-2 (4H) -カルボキシレート 103 mg (0.273 mmol) の 1, 4-ジオキサン 3 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、2, 5-ジメチルフェニルイソシアナート 0.060 ml (0.43 mmol) を室温に加え、攪拌しながら室温で 0.5 時間反応させた。次いで、反応液に N, N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン 0.150 ml (1.38 mmol) を室温に加えた後、攪拌しながら室温で 1 時間反応させた。

反応終了後、反応液に 5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた全有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 2, D10L シリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 → 60:40 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 3, ODS シリカゲル, 溶出溶媒; アセトニトリル: 1 mM リン酸水素二カリウム水溶液 = 65:35 (V/V)) に付し、目的物を含む画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた全有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣

にジクロロメタンを加えて溶解させた後、*n*-ヘキサンを加えて析出させた固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物 60.2 mg (収率 49%) を白色固体として得た。

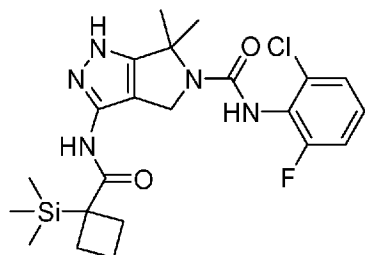
マスペクトル (CI, m/z) : 454 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.25 & 11.78 (br s, total 1H), 9.67 - 9.49 (m, 1H), 7.67 - 7.45 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 2.57 - 2.38 (m, 2H), 2.27 - 2.09 (m, 8H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.65 (br s, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0093] (製造例 6)

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-*c*]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-113)

[化11]



参考例 4 と同様にして合成したエチル 5-(クロロカルボニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-*c*]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート 392 mg (0.890 mmol [純度を 100% とした場合の計算値]) の 1,4-ジオキサン 2.5 ml 溶液に、窒素雰囲気下、DIPEA 0.60 ml (3.4 mmol)、2-クロロ-6-フルオロアニリン 807 mg (5.54 mmol) を室温に加え、攪拌しながら 100°C で 1 時間反応させた後、マイクロウェーブ反応装置にて 130°C で 0.5 時間、更に 150°C で 2 時間反応させた。次いで、N,N-ジメチルエタン-

1, 2-ジアミン0.50 ml (4.6 mmol) を室温で加えた後、攪拌しながら室温で1.5時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。有機層と水層を分液した後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置2, DIOLシリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=80:20→65:35→50:50 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置2, シリカゲル, 溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール=100:0→99:1→98:2→97:3 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、白色固体（約70 mg）を得た。得られた固体を分取カラムクロマトグラフィー（装置3, ODSシリカゲル, 溶出溶媒; アセトニトリル: 1 mMリン酸水素二カリウム水溶液=50:50→80:20 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮してアセトニトリルを留去した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルで3回抽出し、次いで全有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を酢酸エチルに溶解させた後、n-ヘキサンを加えて析出させた固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄してから減圧乾燥することにより、標記化合物57.1 mg（収率13% [原料の純度を100%とした場合の計算値]）を白色固体として得た。マススペクトル (CI, m/z) : 478 [M+1]⁺。

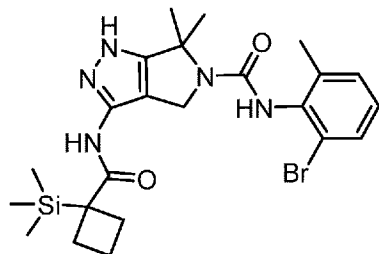
¹H-NMRスペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.27 & 11.69 (br s, total 1H), 9.64 - 9.54 (m, 1H), 8.09 - 7.89 (m, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 3H), 4.69 - 4.52 (m, 2H), 2.56 - 2.39 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 0.15 - 0.04 (m, 9H)。

[0094] (製造例7)

N-(2-ブロモ-6-メチルフェニル)-6, 6-ジメチル-3-[1-

(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c]ピラゾール-5 (1H) -カルボキサミド (化合物番号 11-299)

[化12]



2-ブロモ-6-メチル安息香酸340mg (1.58mmol)の脱水トルエン2ml溶液に、アルゴン雰囲気下、DIPEA0.300ml (1.72mmol)、DPPA0.340ml (1.58mmol)を室温で加え、攪拌しながら室温で0.5時間、次いで100℃で1時間反応させた。反応液を冷ました後、参考例3と同様にして合成したエチル 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c]ピラゾール-2 (4H) -カルボキシレート500mg (1.32mmol)の脱水トルエン2ml溶液を室温で加え、攪拌しながら室温で1時間反応させた。

反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置1, DIOLシリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=100:0~60:40 (V/V)) に付し、エチル 5-[(2-ブロモ-6-メチルフェニル)カルバモイル]-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c]ピラゾール-2 (4H) -カルボキシレートを含む画分を減圧濃縮した。

アルゴン雰囲気下、得られた濃縮残渣の脱水ジクロロメタン2ml溶液にN, N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン0.340ml (3.12mmol)

o l) を室温に加え、攪拌しながら室温で 0.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液に 5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置 1, DIOL シリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 ~ 60:40 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を含水アセトニトリルに溶解させ、凍結乾燥することにより、標記化合物 507 mg (収率 74%) を白色固体として得た。

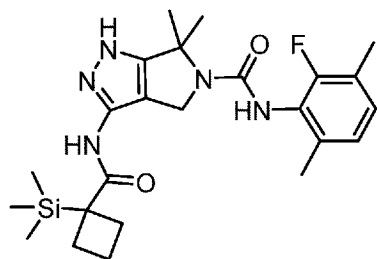
マスペクトル (CI, m/z) : 518 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.25 & 11.75 (br s, total 1H), 9.57 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 5H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0095] (製造例 8)

N-(2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-669)

[化13]



参考例 8 と同様にして合成した 2-フルオロ-3,6-ジメチル安息香酸 267 mg (1.59 mmol) のトルエン 8 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、DIPEA 0.313 ml (1.80 mmol)、DPPA 0.353

m l (1.64 mmol) を室温に加え、攪拌しながら室温で0.5時間、次いで100℃で1時間反応させた。反応液を冷ました後、参考例3と同様に合成したエチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート400 mg (1.06 mmol) のトルエン2 ml 溶液を0℃に加え、攪拌しながら0℃で1時間反応させた。

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置1, シリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=90:10~70:30 (v/v)）に付し、エチル 5-[2-フルオロ-3,6-ジメチルフェニル]カルバモイル]-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラートを含む画分を減圧濃縮した。

得られた濃縮残渣の1,4-ジオキサン5 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン0.494 ml (5.28 mmol) を室温に加え、攪拌しながら室温で1時間反応させた。

反応終了後、反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置1, D10Lシリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=60:40~40:60 (v/v)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥した。得られた濃縮残渣を含水アセトニトリルに溶解させ、凍結乾燥することにより、標記化合物283 mg (収率57%) を白色固体として得た。

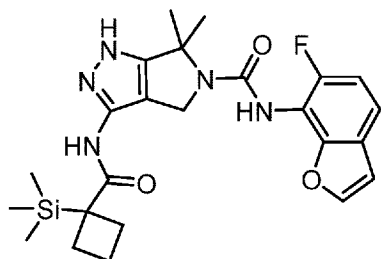
マススペクトル (CI, m/z) : 472 [M+1]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.25 & 11.73 (br s, total 1H), 9.56 (s, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 8H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 6H), 0.09 (s, 9H)。

[0096] (製造例9)

N-(6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-1049)

[化14]



参考例5と同様にして合成した6-フルオロベンゾフラン-7-カルボン酸287 mg (1.59 mmol)の脱水トルエン4 ml懸濁液に、アルゴン雰囲気下、DIPEA 0.360 ml (2.11 mmol)、DPPAO 0.340 ml (1.58 mmol)、脱水ジクロロメタン1 mlを室温に加え、攪拌しながら室温で1時間、次いで90°Cで1時間反応させた。反応液を冷ました後、脱水ジクロロメタン2 mlを加えた溶液を、参考例3と同様にして合成したエチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシレート403 mg (1.06 mmol)のジクロロメタン4 ml溶液に0°Cで滴下し、攪拌しながら0°Cで1時間反応させた。

反応終了後、反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで

2回抽出した。得られた全有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置1，シリカゲル，溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=59：41～39：61（V/V））に付し、エチル 5-[(6-フルオロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]-6，6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5，6-ジヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-2（4H）-カルボキシラートを含む画分を減圧濃縮した。

アルゴン雰囲気下、得られた濃縮残渣の脱水テトラヒドロフラン3ml溶液にN，N-ジメチルエタン-1，2-ジアミン0.540ml（4.96mmol）を室温に加え、攪拌しながら室温で45分間反応させた。

反応終了後、反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた全有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置1，D10Lシリカゲル，溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=49：51～28：72（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を含水アセトニトリルに溶解させ、凍結乾燥することにより、標記化合物396mg（収率77%）を白色固体として得た。

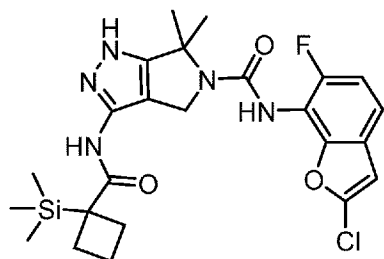
マススペクトル（CI，m/z）：484 [M+1]⁺。

¹H-NMRスペクトル（400MHz，DMSO-d₆）δ：12.27 & 11.71（s，total 1H），9.58（s，1H），8.23 - 8.04（m，1H），8.00（d，J = 2.2 Hz，1H），7.48（dd，J = 4.8，8.6 Hz，1H），7.14（dd，J = 8.6，10.4 Hz，1H），6.97（d，J = 2.2 Hz，1H），4.76 - 4.55（m，2H），2.55 - 2.40（m，2H），2.28 - 2.12（m，2H），1.94 - 1.74（m，2H），1.72 - 1.55（m，6H），0.09（s，9H）。

[0097] （製造例10）

N-(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-1063)

[化15]



参考例 12 で合成したエチル 5-[(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシレート 210 mg (0.356 mmol) の THF 5 ml 溶液に、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン 0.12 ml (1.1 mmol) を室温で加えた後、攪拌しながら室温で 1 時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。分液して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, D10L シリカゲル, n-ヘキサン:酢酸エチル=50:50→28:72 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を含水アセトニトリルに溶解させ、凍結乾燥することにより、標記化合物 164 mg (収率 89%) を白色固体として得た。

マスペクトル (CI, m/z) : 518 [M+1]⁺。

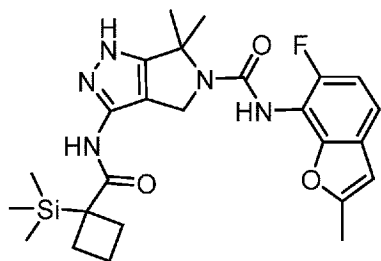
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.28 & 11.78 (br s, total 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.34 - 8.10 (m, 1H), 7.44 (dd, J

= 4.8, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 10.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 2H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.66 (br s, 6H), 0.10 (s, 9H)。

[0098] (製造例 1 1)

N-(6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-イル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド (化合物番号 11-1059)

[化16]



参考例 15 で合成した 6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボン酸 144 mg (0.742 mmol) にトルエン 2 ml を加えた後で減圧下、共沸脱水を行った。得られた残渣の脱水トルエン 2 ml 懸濁液に、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン 0.170 ml (1.22 mmol)、DPPA 0.200 ml (0.929 mmol) を室温で加えた後、攪拌しながら室温で 35 分間、次いで 85°C で 1.5 時間反応させた。反応液を冷ました後、参考例 3 と同様にして合成したエチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシレート 232 mg (0.613 mmol) の脱水トルエン 3 ml 溶液に 0°C で分割添加し、攪拌しながら 0°C で 1 時間反応させた。

反応終了後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, シ

リカゲル, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 63 : 37 → 42 : 58 (V/V) に付し、エチル 5-[(6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]-6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5, 6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラートを含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥した。

得られた濃縮残渣の THF 5 ml 溶液に、N, N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン 0.22 ml (2.0 mmol) を室温で加えた後、攪拌しながら室温で 1 時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。分液して得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, DIOL シリカゲル, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 46 : 54 → 25 : 75 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を含水アセトニトリルに溶解させ、凍結乾燥することにより、標記化合物 230 mg (収率 75%) を白色固体として得た。

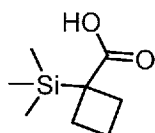
マスペクトル (CI, m/z) : 498 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.27 & 11.81 (br s, total 1H), 9.69 - 9.49 (m, 1H), 8.16 - 7.97 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 10.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 5H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.65 (br s, 6H), 0.10 (s, 9H)。

[0099] (参考例 1)

1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボン酸

[化17]



アルゴン雰囲気下、THF 200 ml に 2 M リチウムジイソプロピルアミド / THF 溶液 214 ml (428 mmol) を加えた後、氷水冷却下で攪拌しながら、シクロブタンカルボン酸 10.1 ml (107 mmol) を滴下し、成り行きで室温まで昇温させながら 4 時間反応させた。次いで、ヘキサメチルリン酸トリアミド 20 ml (116 mmol) を加え、ドライアイス / アセトン冷媒冷却下、内温 -60°C 以下を保ちながらクロロトリメチルシラン 51 ml (490 mmol) を攪拌下に滴下した後、攪拌しながら -78°C で 16.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液にメタノール 67 ml を加え、 0°C まで昇温した後、冷水 134 ml を加えた。2 N 塩酸を加え pH 2.1 とし、ジエチルエーテル 268 ml を加えて分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 268 ml で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml、*n*-ヘキサン 267 ml を加えて分液した。次いで水層に 1 N 塩酸を加え pH 2.7 とし、この溶液に酢酸エチル 267 ml を加えて分液した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に *n*-ヘキサンを加え、氷水浴中で冷却した。生じた固体を濾過し、冷却した *n*-ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥することにより標記化合物 6.24 g (収率 34%) を白色固体として得た。さらに、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 1, 2-ジクロロエタン : メタノール = 100 : 0 \rightarrow 95 : 5 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物 4.33 g (収率 23%) を白色固体として取得した。

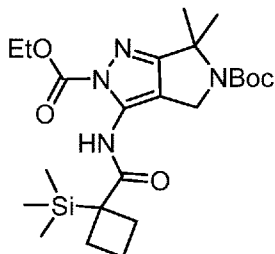
マススペクトル (CI, m/z) : 173 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.64 (br s, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)。

[0100] (参考例 2)

5-tert-ブチル 2-エチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]ピロロ[3,4-c]ピラゾール-2,5(4H,6H)-ジカルボキシラート

[化18]



参考例1と同様にして合成した1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボン酸13.9g(80.4mmol)のジクロロメタン105ml溶液に、アルゴン雰囲気下で塩化オキサリル6.96ml(81.2mmol)、DMF0.32ml(4.14mmol)を-25℃~-10℃の間で順次滴下し、その後0℃に昇温して攪拌しながら2時間反応させた。本反応液を、5-tert-ブチル 2-エチル 3-アミノ-6,6-ジメチルピロロ[3,4-c]ピラゾール-2,5(4H,6H)-ジカルボキシラート[Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55(10), 4728-4739.に記載の方法に準じて合成]8.74g(26.9mmol)、及びDIPEA23.5ml(135mmol)のジクロロメタン122ml溶液中に、アルゴン雰囲気下、0℃で滴下し、攪拌しながら0℃で16時間反応させた。

反応終了後、反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液486mlを加えて分液した後、水層をジクロロメタン200mlで2回抽出した。得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;n-ヘキサン:酢酸エチル=86:14→53:47(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物8.30g(収率64%)を白色泡状物として得た。

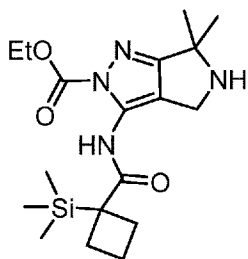
マスマスペクトル(CI, m/z): 479 [M+1]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.98 & 9.72 & 9.71 (s, total 1H), 4.50 - 4.37 (m, 4H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 6H), 1.51 - 1.42 (m, 9H), 1.38 - 1.31 (m, 3H), 0.10 & 0.06 & 0.01 (s, total 9H)。

[0101] (参考例3)

エチル 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート

[化19]



参考例2と同様にして合成した5-tert-ブチル 2-エチル 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-2, 5(4H, 6H)-ジカルボキシラート43. 2g (90.0 mmol) のジクロロメタン430ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、攪拌しながら2, 6-ジメチルピリジン30ml (259 mmol)、トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホナート46ml (255 mmol) を0°Cで順次滴下し、攪拌しながら0°Cで1時間反応させた。

反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液260ml、ジクロロメタン260mlを加えた後、分液した。水層をジクロロメタン260mlで2回抽出した後、得られた全有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液260ml、飽和食塩水260mlで順次洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、トルエンを加え減圧濃縮する操作を繰り返し、標記化合物39.7gを淡黄色固体として得た。

また標記化合物は、次のようにしても合成した。

参考例2と同様にして合成した5-tert-ブチル 2-エチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]ピロロ[3,4-c]ピラゾール-2,5(4H,6H)-ジカルボキシラート57.1g(119mmol)のジクロロメタン500ml溶液に、窒素雰囲気下、2,6-ジメチルピリジン28.0ml(242mmol)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート43.0ml(238mmol)を0℃で順次滴下し、攪拌しながら0℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1000mlに注ぎ入れた後、室温で攪拌し、次いで分液した。水層を酢酸エチル500mlで2回抽出した後、得られた全有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、トルエンを加え減圧濃縮する操作を3回行った後、得られた褐色油状物を一晩冷蔵保存し、次いでジエチルエーテル50ml及びn-ヘキサン100mlを加え、室温で0.5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄した後、減圧乾燥することにより、標記化合物17.0g(収率38%)を白色固体して得た。

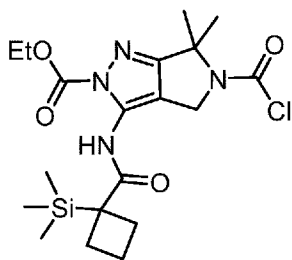
マススペクトル(DUIS, m/z): 379 [M+1]⁺。

¹H-NMRスペクトル(400MHz, CDCl₃) δ: 9.86 (s, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 9H), 0.14 (s, 9H)。

[0102] (参考例4)

エチル 5-(クロロカルボニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート

[化20]



参考例3と同様にして合成したエチル 6, 6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート4. 90 g (11. 1 mmol) のジクロロメタン50 ml 溶液に、窒素雰囲気下、D I P E A 6. 80 ml (39. 0 mmol) を室温で加えた後、ビス(トリクロロメチル)カルボナート2. 34 g (7. 89 mmol) のジクロロメタン10 ml 溶液を-78℃で滴下し、攪拌しながら-78℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液80 ml を加え、5分間攪拌した。ジクロロメタンを加えた後、室温まで昇温させながら攪拌した。反応液を分液後、水層をジクロロメタンで2回抽出した。得られた全有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー(装置2, シリカゲル、溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=90: 10→85: 15→75: 25 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にn-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄してから減圧乾燥することにより、標記化合物2. 00 g (収率41%) を白色固体として得た。また、得られた濾液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、不純物を含む表記化合物2. 50 g (収率51% [純度を100%とした場合の計算値]) を薄黄色泡状物として得た。

マスペクトル (D U I S, m/z) : 441 [M+1]⁺。

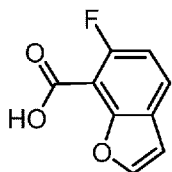
¹H-NMRスペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.94 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.39 - 2.30

(m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.16 (s, 9H)。

[0103] (参考例5)

6-フルオロベンゾフラン-7-カルボン酸

[化21]



窒素雰囲気下、7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン [EP 1204654, page 14-16. に記載の方法に準じて合成] 3.76 g (17.5 mmol) の脱水 THF 50 ml 溶液に、1.57 M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 12.3 ml (19.3 mmol) を -78°C で滴下し、攪拌しながら -78°C で 1 時間反応させた。ドライアイス 36.4 g (827 mmol) を -78°C で分割添加し、攪拌しながら -78°C で 1 時間、次いで成り行きで室温まで昇温させながら 6.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液に水を加えた後、減圧濃縮して THF を留去した。得られた濃縮残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、トルエンで 2 回洗浄した。得られた水層に 6 N 塩酸を加えて pH 2 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた全有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物 2.91 g (収率 92%) を薄橙色固体として得た。

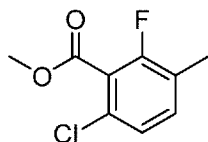
マスペクトル (CI, m/z) : 181 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 4.8, 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 11.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H)。

[0104] (参考例6)

メチル 6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンゾアート

[化22]



6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル安息香酸 3.00 g (15.9 mmol) の DMF 80 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、炭酸セシウム 7.26 g (22.3 mmol)、メチルヨード 1.19 ml (19.1 mmol) を室温に加え、攪拌しながら室温で 2 時間反応させた。

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置 1，シリカゲル，溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 95 : 5 (v/v)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 2.81 g (収率 87%) を無色油状物として得た。

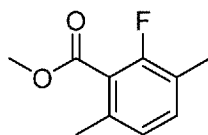
マスペクトル (CI, m/z) : 203 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 3H)。

[0105] (参考例 7)

メチル 2-フルオロ-3, 6-ジメチルベンゾアート

[化23]



参考例 6 と同様にして合成したメチル 6-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンゾアート 1.00 g (4.94 mmol) の 1,4-ジオキサン 20 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、トリメチルボロキシ 2.07 ml (14.8 mmol)、無水炭酸カリウム 2.73 g (19.8 mmol)、(1,3-ジイソプロピルイミダゾール-2-イリデン) (3-クロロピリ

ジル) パラジウム (11) ジクロリド 336 mg (0.493 mmol) を室温に加え、攪拌しながら 100°C で 2 時間反応させた。

反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、メンブレンフィルターで濾過した。濾液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, シリカゲル, 溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0~95:5 (v/v)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 849 mg (収率 94%) を無色油状物として得た。

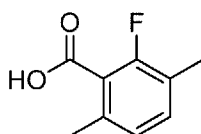
マスペクトル (CI, m/z) : 183 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 3H)。

[0106] (参考例 8)

2-フルオロ-3, 6-ジメチル安息香酸

[化24]



参考例 7 と同様にして合成したメチル 2-フルオロ-3, 6-ジメチルベンゾアート 843 mg (4.63 mmol) の THF 5 ml / 水 10 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、水酸化リチウム 332 mg (13.9 mmol) を室温に加え、攪拌しながら室温で 15 時間、80°C で 8 時間反応させた。

反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カ

ラムクロマトグラフィー（装置1，シリカゲル，溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝50：50～30：70（*v/v*））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物565mg（収率73%）を白色固体として得た。

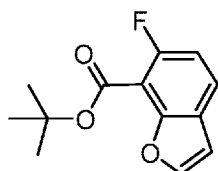
マスペクトル（CI，*m/z*）：169 [M+]⁺。

¹H-NMRスペクトル（400MHz，DMSO-*d*₆） δ ：13.42（br s，1H），7.23（t，*J* = 7.9 Hz，1H），6.99（d，*J* = 7.9 Hz，1H），2.28（s，3H），2.22 - 2.18（m，3H）。

[0107] （参考例9）

tert-ブチル 6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシレート

[化25]



参考例5で合成した6-フルオロベンゾフラン-7-カルボン酸500mg（2.78mmol）のピリジン5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、*p*-トルエンスルホニルクロライド1167mg（6.12mmol）を0℃で分割添加した後、攪拌しながら0℃で15分間攪拌した。次いで、*tert*-ブタノール0.260ml（2.74mmol）を0℃で加えた後、室温に昇温して1.5時間攪拌した。更に、*tert*-ブタノール0.270ml（2.84mmol）を加えた後、室温で16時間反応させた。

反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣に水20mlを加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整した。酢酸エチル40ml加えて分液後、有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液10mlで3回、飽和塩化ナトリウム水溶液10mlで1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、ろ液を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物632mg（収率96%）褐色油状物として得た。

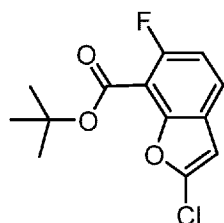
マスペクトル（EI，*m/z*）：236 [M]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 4.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.5, 10.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.65 (s, 9H)。

[0108] (参考例10)

tert-ブチル 2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシレート

[化26]



参考例9で合成したtert-ブチル 6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシレート632mg (2.67mmol)の脱水DMF5ml溶液に、アルゴン雰囲気下、攪拌しながらN-クロロスクシンイミド505mg (3.78mmol)を室温で加えた後、攪拌しながら室温で1時間、50℃で6時間、さらに室温で15.5時間反応させた。

反応終了後、反応液にトルエンと水を加えて分液した後、水層をトルエンで1回抽出した。得られた全有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー(装置1, シリカゲル, n-ヘキサン:酢酸エチル=99:1→97:3 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物0.20g (収率28%)を無色油状物として得た。

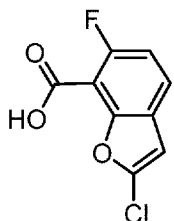
マスマスペクトル (EI, m/z): 270 [M]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (dd, $J = 4.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.6, 10.9$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 1.65 (s, 9H)。

[0109] (参考例 1 1)

2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-カルボン酸

[化27]



参考例 10 で合成した *tert*-ブチル 2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシレート 200 mg (0.739 mmol) のジクロロメタン 1.5 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、トリフルオロ酢酸 0.141 ml (1.84 mmol) を室温で加えた後、攪拌しながら室温で 20 時間反応させた。

反応終了後、反応液に窒素ガスをパージして溶媒を留去した。得られた濃縮残渣にジイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサン = 1/1 (V/V) を加えた後、超音波処理して得られた固体を濾取した。得られた固体を *n*-ヘキサンで洗浄後、30°C で減圧乾燥することにより、標記化合物 120 mg (収率 76%) を白色固体として得た。

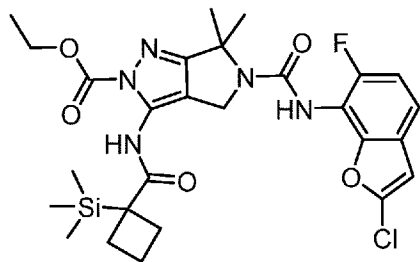
マススペクトル (CI, m/z) : 215 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (dd, J = 4.8, 8.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 11.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H)。

[0110] (参考例 1 2)

エチル 5-[(2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-イル)カルバモイル]-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシレート

[化28]



参考例 11 で合成した 2-クロロ-6-フルオロベンゾフラン-7-カルボン酸 116 mg (0.541 mmol) にトルエン 2 ml を加えた後で減圧下、共沸脱水を行った。得られた残渣の脱水トルエン 2 ml 懸濁液に、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン 0.140 ml (1.00 mmol)、DPPA 0.155 ml (0.720 mmol)、更にジクロロメタン 0.5 ml を室温で加えた後、攪拌しながら室温で 40 分間、次いで 85 °C で 1.5 時間反応させた。反応液を冷ました後、参考例 3 と同様にして合成したエチル 6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-2(4H)-カルボキシラート 182 mg (0.481 mmol) の脱水トルエン 3 ml 溶液に 0 °C で分割添加し、攪拌しながら 0 °C で 1 時間反応させた。

反応終了後、反応液に水と酢酸エチルを加え分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー（装置 1, シリカゲル, n-ヘキサン：酢酸エチル = 70 : 30 → 45 : 55 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物 210 mg (収率 74%) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (CI, m/z) : 590 [M+1]⁺。

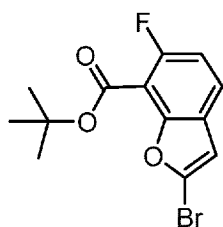
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 4.8, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 10.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57

- 2.42 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.12 (s, 9H)。

[0111] (参考例 13)

t e r t -ブチル 2-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシラート

[化29]



参考例9と同様にして合成した t e r t -ブチル 6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシラート 2.26 g (9.57 mmol) のアセトニトリル 30 ml / 脱水 DMF 10 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、N-ブロモスクシンイミド 1.87 g (10.5 mmol) を 50℃ で加えた後、撹拌しながら 50℃ で 1 時間反応させた。次いで、N-ブロモスクシンイミド 1.81 g (10.2 mmol) を追加した後、50℃ で 0.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液に酢酸エチルと水を加えて分液した。得られた有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, シリカゲル, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1 → 97 : 3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を再度分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, シリカゲル, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1 → 98 : 2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物 861 mg (収率 29%) を微黄色油状物として得た。マススペクトル (EI, m/z) : 314 [M]⁺。

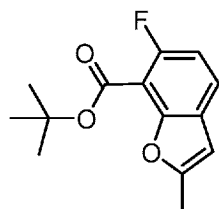
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (dd, J = 4.8

, 8.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 10.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.65 (s, 9H)。

[0112] (参考例 1 4)

t e r t -ブチル 6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシラート

[化30]



参考例 1 3と同様にして合成した t e r t -ブチル 2-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-7-カルボキシラート 500 mg (1.59 mmol) のトルエン 22 ml / 水 1.32 ml の不均一溶液に、無水リン酸カリウム 1.50 g (7.07 mmol)、メチルボロン酸 290 mg (4.84 mmol) を加えた後、ドライアイス / アセトンバスで冷却しながら、減圧下でアルゴン雰囲気へと置換した。次いで、酢酸パラジウム (I) 10.7 mg (0.048 mmol)、ブチル ジー 1-アダマンチルホスフィン 35.0 mg (0.098 mmol) を加えた後、攪拌しながら 100°C で 2 時間反応させた。

反応終了後、冷却した反応液にセライト 5 g を加え 10 分間攪拌した後に濾過を行い、固体残渣を酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液に水を加えて分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を分取カラムクロマトグラフィー (装置 1, シリカゲル, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1 → 96 : 4 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより、標記化合物 240 mg (収率 60%) を淡黄色油状物として得た。

マスペクトル (EI, m/z) : 250 [M]⁺。

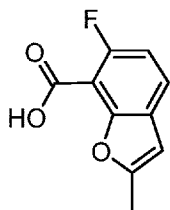
¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (dd, J = 4.9

, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 10.9 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.47 (m, 3H), 1.65 (s, 9H)。

[0113] (参考例 15)

6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボン酸

[化31]



参考例 14 で合成した tert-ブチル 6-フルオロ-2-メチルベンゾフラン-7-カルボキシレート 237 mg (0.947 mmol) の脱水ジクロロメタン 1.5 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、トリフルオロ酢酸 0.181 ml (2.37 mmol) を室温で加えた後、攪拌しながら室温で 4 時間反応させた。次いで、脱水ジクロロメタン 1.0 ml、トリフルオロ酢酸 0.181 ml (2.37 mmol) を追加した後、更に 13.5 時間反応させた。

反応終了後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にジイソプロピルエーテル/n-ヘキサン=1/1 (V/V) を加えた後、超音波処理して得られた固体を濾取し、n-ヘキサンで洗浄後、40°C で減圧乾燥することにより、標記化合物 147 mg (収率 80%) を白色固体として得た。

マススペクトル (CI, m/z) : 195 [M+1]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.68 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 11.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 3H)。

[0114] [試験例 1]

CDK7 酵素阻害試験

緩衝液の調製は、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸緩衝液 (HEPES 緩衝液) (pH 7.4)、ジチオスレイト

ール (DTT)、トリトンX-100 (Triton X-100)、塩化マグネシウム ($MgCl_2$) を混和して行った。500 μM [γ - ^{33}P] ATP 溶液は、10 mM ATP 溶液と市販の [γ - ^{33}P] ATP 溶液 [Perkin Elmer 社 Code No. NEG-302H] を緩衝液で希釈して用いた。CDK7 溶液は、市販の CDK7 [Carnabiosciences, Catalog No. 04-108] を緩衝液で希釈して用いた。基質溶液は、Myelin Basic Protein (MBP) を緩衝液で希釈して用いた。反応溶液の調製は、4°Cにて緩衝液、CDK7 溶液、基質溶液を混和して反応溶液とした。

CDK7 酵素反応は、1.5 mL マイクロチューブに、4°Cにて10% DMSO / 90% 注射用蒸留水で調製した被験化合物溶液 5 μL 、および、反応溶液 40 μL を加え、マイクロチューブをウォーターバスインキュベーターにて25°Cで60分間 preincubation を行った。その後、500 μM [γ - ^{33}P] ATP 溶液 5 μL を加え、30°Cで20分間反応を行った。反応後4°Cに冷却しながら、各マイクロチューブに10%トリクロロ酢酸 (TCA) 水溶液を加えて、vortex mixer で混和し反応を停止した。4°Cにて10分静置後、遠心分離し、上清を廃棄した。次に2%トリクロロ酢酸 (TCA) 水溶液を加え vortex mixer で混合後、遠心分離し上清を廃棄した。この洗浄操作を2回行った。洗浄後、沈殿を1 N水酸化ナトリウム (NaOH) 水溶液で溶解し、液体シンチレーションカウンターにより、反応生成物のエネルギー量 (放射活性) を測定した。

CDK7 に対する被験化合物の阻害活性の算出は、MBP に結合する ^{33}P の量を50%阻害する被験化合物濃度を IC_{50} として、EXSUS (バージョン 8.1.0、CAC エクシケア社製) を用いて行った。

K_i 値の算出は、以下の計算式に従って行った。式中、 S は反応溶液に含まれる ATP 濃度を、 K_m は Michaelis-Menten 定数を表す。

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

[0115] 本試験において本発明の化合物は、優れたCDK7阻害活性を示した。例えば、化合物番号11-3、11-21、11-113、11-215、11-299、11-361、11-379、11-669、11-1049、11-1063、および、11-1059で表される化合物のKi値は50nM以下であった。

[0116] [試験例2]

ヒト大腸がん (HCT-116) 細胞増殖抑制試験

ヒト大腸がん細胞増殖抑制作用の測定は、Simakらの方法 (Cancer Research, 69, 6208 (2009)) を改変して実施した。

ヒト大腸がん細胞株 (HCT-116、DSファーマバイオメディカル株式会社から入手) を、10%牛胎児血清 (FBS) (Thermo Fisher Scientific社製)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシン (amphotercin) B (Thermo Fisher Scientific社製) 含有のMcCoy's 5A培地 (Thermo Fisher Scientific社製) で培養し、96穴プレートに $0.5 \sim 2.0 \times 10^3$ cells/wellずつ播種した。炭酸ガスインキュベーターで一晩培養し、更に被験化合物DMSO溶液 (DMSO終濃度 0.1%) を加えた培地で3日間培養後、In Vitro Toxicology Assay Kit Sulforhodamine B based (SIGMA社製) を用いて、その吸光度を測定した。

被験化合物濃度とSulforhodamine Bの吸光度から各濃度の細胞増殖抑制率を算出し、細胞増殖を50%抑制するのに必要な被験化合物の濃度 (GI₅₀値) を、EXSUS (バージョン8.1.0、CACエクスケア社製) を用いて算出した。

[0117] 本試験において本発明の化合物は優れたHCT-116細胞増殖抑制活性を示した。例えば、化合物番号11-3、11-21、11-113、11-215、11-299、11-361、11-379、11-669、1

1-1049、11-1063、および、11-1059で表される化合物のGI₅₀値は100nM以下であった。

[0118] [試験例3]

マウスメラノーマ (B16F10) 細胞増殖抑制試験

マウスメラノーマ細胞 (B16F10) (東北大学加齢医学研究所医薬細胞資源センター Cat. No. TKG0348) を、10%FBS (GIBCO社製 REF. 10082-147)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテルシンB (GIBCO社製 REF. 15240-096)、1mMピルビン酸ナトリウム (GIBCO社製 REF. 11360-070) 含有のDMEM培地 (GIBCO社製 REF. 11965-092) で培養し、96ウェルプレートに0.5~2.0×10³ cells/wellずつ播種した。炭酸ガスインキュベーターで一晩培養し、更に被験化合物DMSO溶液 (DMSO終濃度 0.1%) 入りの培地で3日間培養後、CellTiter-Glo (Promega社製) を用いてATP量を測定した。

被験化合物濃度とATP量から各濃度の細胞増殖抑制率を算出し、細胞増殖を50%抑制するのに必要な被験化合物の濃度 (GI₅₀値) を、EXSUS (バージョン8.1.0、CACクロア社製) を用いて算出した。

[0119] 本試験において本発明の化合物は優れたB16F10細胞増殖抑制活性を示した。例えば、化合物番号11-21、11-113、11-215、11-299、11-361、11-379、11-669、11-1049、11-1063、および、11-1059で表される化合物のGI₅₀値は2μM以下であった。

[0120] [試験例4]

マウスメラノーマ細胞 (B16F10) 皮下移植マウスにおける *in vivo* 腫瘍増殖抑制試験

マウスメラノーマ細胞 (B16F10) (東北大学加齢医学研究所医薬細胞資源センター Cat. No. TKG0348) を、10%FBS (GIBCO社製 REF. 10082-147) を用いて培養し、96ウェルプレートに0.5~2.0×10³ cells/wellずつ播種した。炭酸ガスインキュベーターで一晩培養し、更に被験化合物DMSO溶液 (DMSO終濃度 0.1%) 入りの培地で3日間培養後、CellTiter-Glo (Promega社製) を用いてATP量を測定した。

BCO社製 REF. 10082-147)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテルシンB (GIBCO社製 REF. 15240-096)、1mMピルビン酸ナトリウム (GIBCO社製 REF. 11360-070) 含有のDMEM培地 (GIBCO社製 REF. 11965-092) で培養し、PBS (GIBCO社製 REF. 10010-031) で 1.0×10^7 cells/mLに調製した。調製した細胞懸濁液をC57BL/6マウス (雌、日本SLC社供給) の右側腹部皮下に1匹あたり0.1mL注入した。一定期間飼育後、腫瘍の長径 (mm) 及び短径 (mm) を電子ノギス (ミットヨ社製 Cat. 500-712-10) で測定し、腫瘍体積を次式より算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = (\text{長径}) \times (\text{短径}) \times (\text{短径}) \times 0.5$$

腫瘍体積が50~200mm³範囲内の個体を選抜し、腫瘍体積がほぼ同等となるよう群分けした後、抗PD-1抗体 (BioXcell社製) 250μg/匹、またはRat IgG_{2a} (BioXcell社製) を250μg/匹を腹腔内投与し、さらにそれぞれの群に被験化合物 (25mg/kgもしくは100mg/kg) または溶媒のみを経口投与した。投与開始初日を0日目とし、抗PD-1抗体またはRat IgG_{2a}については、0日目と3日目に腹腔内投与し、被験化合物または溶媒のみについては0日目から6日目まで1日1回経口投与した。7日目に腫瘍の長径および短径を測定し、腫瘍体積を算出した。Rat IgG_{2a}および溶媒投与群の0日目からの腫瘍体積増殖率を100%として各群の腫瘍体積増殖抑制率を算出した。

結果を表13~15に示す。なお、表13~15における各群の腫瘍体積増殖抑制率について、10%以上30%未満をD、30%以上50%未満をC、50%以上70%未満をB、70%以上90%未満をAとそれぞれ表記した。

[0121]

[表13]

経口投与	腹腔内投与	腫瘍体積増殖抑制率
溶媒のみ	抗PD-1抗体	C
II-215	IgG _{2a}	B
II-215	抗PD-1抗体	A

[0122] [表14]

経口投与	腹腔内投与	腫瘍体積増殖抑制率
溶媒のみ	抗PD-1抗体	C
II-379	IgG _{2a}	B
II-379	抗PD-1抗体	A

[0123] [表15]

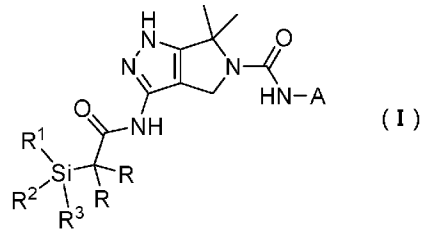
経口投与	腹腔内投与	腫瘍体積増殖抑制率
溶媒のみ	抗PD-1抗体	D
II-1063	IgG _{2a}	D
II-1063	抗PD-1抗体	B

[0124] 本試験において本発明の化合物は抗PD-1抗体との併用において優れた腫瘍体積増殖抑制活性を示し、例えば、化合物番号II-215、II-379、および、II-1063は抗PD-1抗体と併用すると、表13~15に示すように、優れた腫瘍体積増殖抑制率を示した。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中、

2つのRは、それぞれ独立にC₁₋₃アルキル基を示す、または、互いに結合してC₂₋₅アルキレン基を形成している基を示し、

Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す]

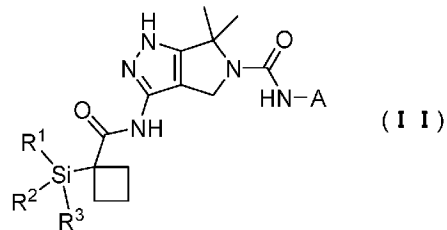
で表される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物

。

[請求項2] 一般式 (I I) :

[化2]



[式中、

Aは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、または、置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、置換されていてもよい直

鎖もしくは分岐C₁₋₄アルキル基を示す]

で表される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[請求項3]

N-(2-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、
6,6-ジメチル-N-(o-トリル)-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2,5-ジメチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-6,6-ジメチル-3-[1-(トリメチルシリル)シクロブタンカルボキサミド]-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド、

N-(2-ブロモ-6-メチルフェニル)-6,6-ジメチル-3-

[1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール-5 (1 H) -カルボキサミド、

N - (2 -フルオロ-3, 6 -ジメチルフェニル) - 6, 6 -ジメチル-3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 -ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール-5 (1 H) -カルボキサミド、

N - (6 -フルオロベンゾフラン-7 -イル) - 6, 6 -ジメチル-3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 -ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール-5 (1 H) -カルボキサミド、

N - (2 -クロロ-6 -フルオロベンゾフラン-7 -イル) - 6, 6 -ジメチル-3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 -ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール-5 (1 H) -カルボキサミド、および

N - (6 -フルオロ-2 -メチルベンゾフラン-7 -イル) - 6, 6 -ジメチル-3 - [1 - (トリメチルシリル) シクロブタンカルボキサミド] - 4, 6 -ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール-5 (1 H) -カルボキサミド

からなる化合物群から選択される化合物またはその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

免疫療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[請求項4] 請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩を有効成分として含有する組成物、および、免疫療法剤を有効成分として含有する組成物が、同時にまたは異なる時間に投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[請求項5] 請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許

容される塩、および、免疫療法剤を有効成分として含有する、医薬組成物。

[請求項6] 免疫療法剤が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、TIM-3、KIR、LAG-3、VISTAおよびBTLAからなる群より選択される免疫チェックポイントを阻害する薬剤、またはOX40、IL-10R、GITR、CD27、CD28、CD137およびICOSからなる群より選択される免疫を活性化する薬剤である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 免疫療法剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、JNJ-63723283、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、LY3300054、FAZ053、および、MPDL3280Aからなる群より選択される、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 免疫療法剤が、AM0010、GSK3174998、MOXR0916、PF-04518600、MED10562、TRX518、MED11873、バルリルマブ、ウレルマブ、ウトミルマブ、および、MED1-570からなる群より選択される、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9] 免疫療法剤が、抗体である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 抗体が、抗CTLA-4抗体または抗PD-1抗体である、請求項9に記載の医薬組成物。

[請求項11] 抗PD-1抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピディリズマブである、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項12] 腫瘍を治療または予防するための、請求項1乃至11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/040085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int. Cl. A61K31/695 (2006.01) i, A61K39/395 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int. Cl. A61K31/695, A61K39/395, A61P35/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/204153 A1 (UBE INDUSTRIES, LTD.) 22	1-7, 9-12
Y	December 2016, claims 2, 8, 21, 23, 34, 37, 38, paragraphs [0326], [0327], [0352], [0353], [0360]-[0362], tables 50, 52 & US 2018/0186818 A1, claims 1, 2, 8, 21, 23, 34, 37, 38, paragraphs [1319]-[1323], [1375]-[1380], [1398]-[1413], tables 50-54 & CN 107735401 A & KR 10-2018-0018661 A	6-8
Y	SHARMA, Padmanee et al., Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy, Cell, 09 February 2017, vol. 168, pp. 707-723, table 3	6-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 27.11.2018	Date of mailing of the international search report 11.12.2018
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2018/040085

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DEMPKE, Wolfram C. M. et al., Second-and third-generation drugs for immuno-oncology treatment-The more the better?, European Journal of Cancer, 10 February 2017, vol. 74, pp. 55-72, 4. Co-stimulatory targets, table 2	8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/695(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/695, A61K39/395, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	WO 2016/204153 A1 (宇部興産株式会社) 2016.12.22, 請求項2、8、21、23、34、37、38、段落 0326-0327、0352-0353、0360-0362、表50、52 & US 2018/0186818 A1, Claims 1, 2, 8, 21, 23, 34, 37, 38, Paragraphs 1319-1323, 1375-1380, 1398-1413, Tables 50-54 & CN 107735401 A & KR 10-2018-0018661 A	1-7, 9-12 6-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.11.2018

国際調査報告の発送日

11.12.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉田 佳代子

4C

1193

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	SHARMA, Padmanee et al., Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy, Cell, 2017.02.09, Vol.168, p.707-723, Table 3	6-7
Y	DEMPKE, Wolfram C.M. et al., Second-and third-generation drugs for immuno-oncology treatment-The more the better?, European Journal of Cancer, 2017.02.10, Vol.74, p.55-72, 4.Co-stimulatory targets の項、Table 2	8