

明 細 書

発明の名称：

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 6 - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 4, 7 - ジオキソ - 8 - ({ 6 - [3 - (ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 6 - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 4, 7 - ジオキソ - 8 - ({ 6 - [3 - (ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] ピリジン - 2 - イル } メチル) - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド化合物に関する。

背景技術

[0002] Wnt signaling pathway は生物種間の差によらず保存され、生体の発生、分化および維持に関わる重要な経路として明らかとされている。しかし、昨今、その恒常的な活性化が、線維症やがんの悪性化の進展に関与しているとの報告がなされている。中でも大腸癌、黒色腫、子宮内膜癌、肝臓癌、前立腺癌などでは、adenomatous polyposis coli (APC) の抑制型変異や β -カテニンの活性型変異などによってWnt signaling pathway が恒常的に活性化されていることが知られている。また膵臓癌や血液癌、肝癌などでは既存の抗腫瘍剤による治療後にWnt signaling pathway が活性化されてくることが知られている。

[0003] 非特許文献 1 および 2 には、Wnt signaling pathway を阻害すると、優れた抗腫瘍活性を示すことが記載されており、非特許文献 12、13 および 14 には、Wnt signaling pathwa

yを阻害することで線維症に対して優れた効果を示すことが記載されている。腫瘍治療や線維症治療の新たな標的としてWnt signaling pathwayが着目されつつある。

[0004] 非特許文献3、4、5、6、7、8、9、10および11には、Wnt signaling pathwayを阻害する化合物または抗体が記載されており、これらはTankyrase、Traf2- and Nck-interacting kinase (TNIK)、Porcupine、Frizzled Receptorなどに対して作用することが報告されている。

[0005] また、オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン骨格を有する化合物は、Wnt signaling pathwayのモジュレータとして知られており、癌や線維症などの疾患との関連が指摘されている（特許文献1～3）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2009/051397号

特許文献2：米国特許出願公開第2010/0286094号明細書

特許文献3：国際公開第2009/148192号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Nick Barker et al., “Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics”, Nature reviews Drug discovery 2006 Dec; 5 (12) : 997-1014.

非特許文献2：Katayoon H. Emami et al., “A small molecule inhibitor of beta-catenin/CREB-binding protein transcription”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2004, 101 (34), p. 12682-12687

非特許文献3: Baozhi Chen et al., "Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer", Nat Chem Biol., 2009, 5 (2), p. 100-107.

非特許文献4: Shih-Min A. Huang et al., "Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling", Nature, 2009, 461, p. 614-620.

非特許文献5: Lari Lehtio et al., "Tankyrases as drug targets", The FEBS Journal, 2013, 280, 3576-3593.

非特許文献6: Miki Shitashige et al., "Traf2- and Nck-Interacting Kinase Is Essential for Wnt Signaling and Colorectal Cancer Growth", Cancer Res., 2010, 70 (12), 5024-5033.

非特許文献7: Austin Gurney et al., "Wnt pathway inhibition via the targeting of Frizzled receptors results in decreased growth and tumorigenicity of human tumors", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2012, 109 (29), 11717-11722.

非特許文献8: Xiaomo Jiang et al., "Inactivating mutations of RNF43 confer Wnt dependency in pancreatic ductal

adenocarcinoma”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2013, 110 (31), 12649–12654.

非特許文献9: Jo Waaler et al., “Novel Synthetic Antagonists of Canonical Wnt Signaling Inhibit Colorectal Cancer Cell Growth”, Cancer Res, 2011, 71 (1), 197–205.

非特許文献10: H Yao et al., “AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model”, Blood Cancer Journal, 2011, 1, e43.

非特許文献11: De Robertis A et al., “Identification and characterization of a small-molecule inhibitor of Wnt signaling in glioblastoma cells”, Mol Cancer Ther., 2013, 12 (7), 1180–1189.

非特許文献12: Anna P. Lam et al., “ β -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target”, Curr Opin Rheumatol. 2011 November ; 23 (6) : 562–567.

非特許文献13: Sha Hao et al., “Targeted Inhibition of β -Catenin/CBP Signaling Ameliorates Renal Interstitial

Fibrosis", J. Am. Soc. Nephrol. 22 : 1642-1653, 2011.

非特許文献14: William R. Henderson, Jr. et al., "Inhibition of Wnt/ β -catenin/CREB binding protein (CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107 (32), 14309-14314.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本願発明が解決しようとする課題は、Wnt Pathway modulating作用を有する化合物を提供することである。

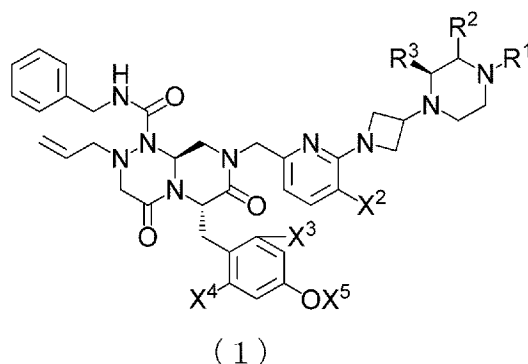
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意努力の結果、本願発明を見出した。

すなわち、

[1] 下記一般式(1)で表される化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[化1]



[式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または相異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ同一または相異なって、水素原子またはハロゲン原子を意味

し、X⁵は、水素原子、-P(=O)(OH)₂を意味する。]

[2] R¹が、メチル基、エチル基またはイソプロピル基である、[1]記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[3] R²およびR³が同一または相異なって、水素原子またはメチル基である、[1]記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[4] X²が、水素原子またはフッ素原子である、[1]記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[5] X³が、水素原子またはフッ素原子である、[1]記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[6] X⁴が、水素原子またはフッ素原子である、[1]記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[7] 下記から選択される一の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩：

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジーン-1-イル)アゼチジーン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジーン-1-イル)アゼチジーン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-メチルピペラジーン-1-イル)アゼチジーン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3S)-3,4

ージメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6- ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8- ((6- (3- ((3R) -3, 4-ージメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6- ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8- ((6- (3- ((2S) -2, 4-ージメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6- ((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8- ((6- (3- (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -6- ((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8- ((5-フルオロ-6- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6- ((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6- ((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -8- ((

6 - (3 - (4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6 - ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((5-フルオロ-6 - (3 - (4-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2 - (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6 - ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2 - (プロプ-2-エン-1-イル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6 - ((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2 - (プロプ-2-エン-1-イル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - (プロパン-2-イル) ピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6 - ((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((6 - (3 - (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2 - (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6 - ((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((6 - (3 - (4-メチルピペラジン-

1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、
(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((2S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-8-((6-(3-((3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-8-((6-(3-((2S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-3-((3R)-4-エチ

ル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル-6-((4-ヒドロキシフェニル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-8-((6-(3-((3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル)-8-((6-(3-((3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-((3 R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

4-((6 S, 9 a S)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)-3-フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェート、および、

4-((6 S, 9 a S)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェート。

[8] 下記から選択される一の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩：

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((3 S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((2 S) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 6 - ((2, 6 - ジフルオロ - 4 - ヒド

ロキシフェニル)メチル)－4, 7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－8－((6－(3－(4－(プロパン－2－イル)ピペラジン－1－イル)アゼチジン－1－イル)ピリジン－2－イル)メチル)－オクタヒドロ－1H－ピラジノ[2, 1－c][1, 2, 4]トリアジン－1－カルボキサミド、

(6S, 9aS)－N－ベンジル－6－((2, 6－ジフルオロ－4－ヒドロキシフェニル)メチル)－8－((6－(3－(4－エチルピペラジン－1－イル)アゼチジン－1－イル)ピリジン－2－イル)メチル)－4, 7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－オクタヒドロ－1H－ピラジノ[2, 1－c][1, 2, 4]トリアジン－1－カルボキサミド、

(6S, 9aS)－N－ベンジル－8－((6－(3－((2S)－2, 4－ジメチルピペラジン－1－イル)アゼチジン－1－イル)ピリジン－2－イル)メチル)－6－((2－フルオロ－4－ヒドロキシフェニル)メチル)－4, 7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－オクタヒドロ－1H－ピラジノ[2, 1－c][1, 2, 4]トリアジン－1－カルボキサミド、

(6S, 9aS)－N－ベンジル－6－((2, 6－ジフルオロ－4－ヒドロキシフェニル)メチル)－8－((6－(3－((3S)－3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル)アゼチジン－1－イル)ピリジン－2－イル)メチル)－4, 7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－オクタヒドロ－1H－ピラジノ[2, 1－c][1, 2, 4]トリアジン－1－カルボキサミド、

(6S, 9aS)－N－ベンジル－6－((2, 6－ジフルオロ－4－ヒドロキシフェニル)メチル)－8－((6－(3－((2S)－2, 4－ジメチルピペラジン－1－イル)アゼチジン－1－イル)ピリジン－2－イル)メチル)－4, 7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－オクタヒドロ－1H－ピラジノ[2, 1－c][1, 2, 4]トリアジン－1－カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-((3 S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-3-((3 R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

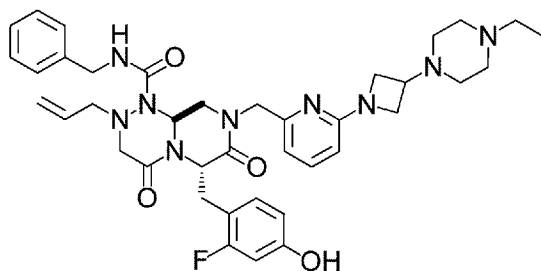
(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3 S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

4-((6 S, 9 a S)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)-3-フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェート、および、

4-((6 S, 9 a S)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェート。

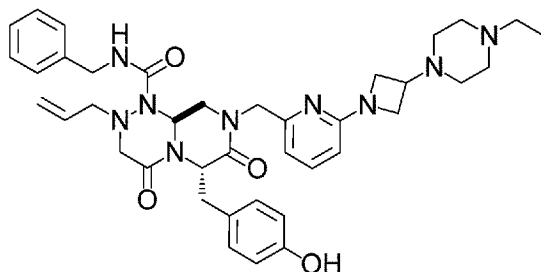
[9] (6*S*, 9*aS*)-*N*-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジニン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化2]



[10] (6*S*, 9*aS*)-*N*-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジニン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

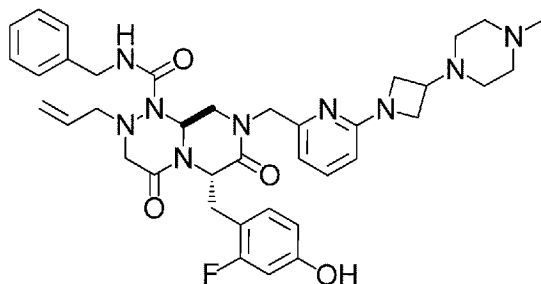
[化3]



[11] (6*S*, 9*aS*)-*N*-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

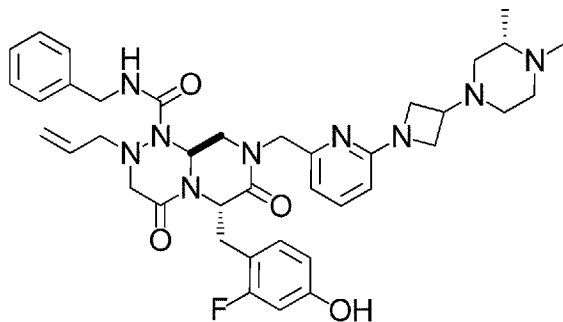
またはその薬剤学的に許容できる塩。

[化4]



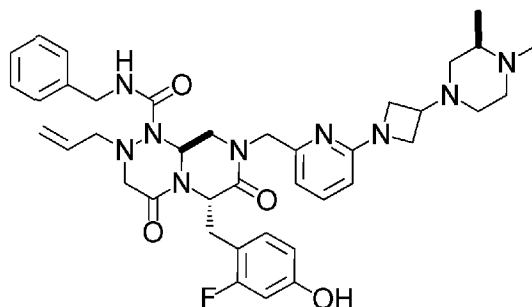
[12] (6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-((3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化5]



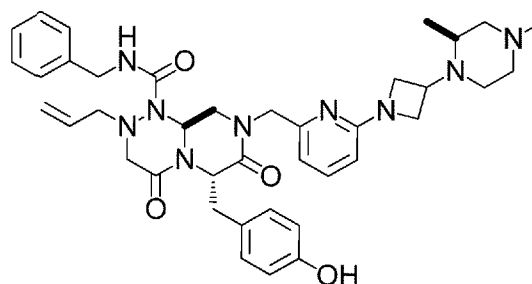
[13] (6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-((3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化6]



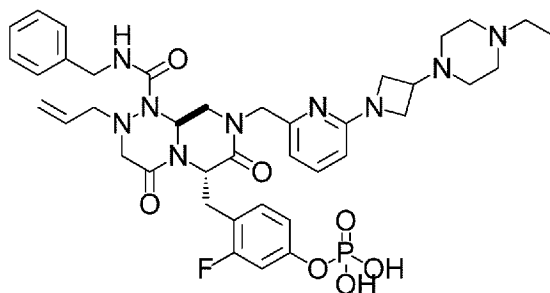
[14] (6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-((2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化7]



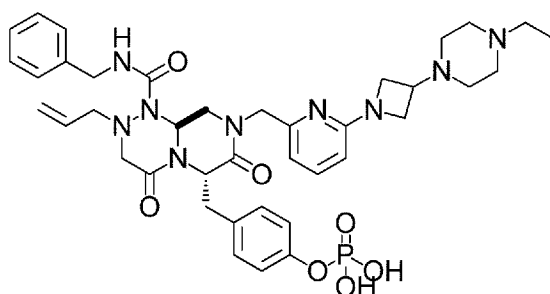
[15] 4-((6S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)-3-フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェートまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化8]



[16] 4-((6S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジヒドロゲンフォスフェートまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化9]



[17] [1]～[16]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩を含む、医薬組成物。

[18] [1]～[16]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩を含む、癌または線維症の治療または予防薬。

[19] [1]～[16]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩を患者に投与することを含む、癌または線維症の治療または予防方法。

[20] 癌または線維症の治療または予防に使用するための[1]～[16]のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[21] 癌または線維症の治療または予防薬を製造するための[1]～[1

6] のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩の使用。

発明の効果

[0010] 本発明にかかる化合物は、Wnt pathway modulating作用を有し、癌や線維症などの治療剤としての利用可能性を有している。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、試験例6の結果を示すグラフである。

[図2]図2は、試験例7の結果を示すグラフである。

[図3]図3は、試験例7の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。なお、本明細書中、「本発明にかかる化合物」との用語は、一般式(1)で表される化合物またはその薬剤学的に許容できる塩を意味する。また、場合により、一般式(1)で表される化合物を「化合物(1)」と表記することもある。

[0013] 本発明にかかる化合物は、一般式(1)中の立体構造が明確に規定されている部分については、明示されているとおりの構造を示し、それ以外の立体構造が明確に規定されていない部分については、立体異性体を含んでもよく、その一方の異性体でも混合物でもよい。一方、結晶多形が存在することもあるが、特定の結晶形のみ限定されることはなく、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、また、本発明にかかる化合物には非晶質体も包含され、また無水物、水和物等の溶媒和物も包含される。

[0014] 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0015] 本明細書における「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いう。

本明細書における「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2

ーメチルー２ープロピル基、１ーブチル基、２ーブチル基、１ーペンチル基、２ーペンチル基、３ーペンチル基、１ーヘキシル基、２ーヘキシル基、３ーヘキシル基等が挙げられる。

[0016] 一般式（１）で表される化合物における R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。好ましくは、 R^1 が、メチル基、エチル基またはイソプロピル基であり、より好ましくは、 R^1 が、エチル基である。

[0017] 一般式（１）で表される化合物における R^2 および R^3 は、それぞれ同一または相異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する。好ましくは R^2 および R^3 が、それぞれ同一または相異なって、水素原子またはメチル基であり、より好ましくは R^2 および R^3 が、ともに水素原子である。

[0018] 一般式（１）で表される化合物における X^2 は、水素原子またはハロゲン原子であるが、好ましくは、水素原子である。

[0019] 一般式（１）で表される化合物における X^3 は、水素原子またはハロゲン原子であるが、好ましくは、水素原子またはフッ素原子である。

[0020] 一般式（１）で表される化合物における X^4 は、水素原子またはハロゲン原子であるが、好ましくは、水素原子またはフッ素原子である。

[0021] 一般式（１）で表される化合物における X^5 は、水素原子または $-P(=O)(OH)_2$ であるが、好ましくは水素原子である。

[0022] 本明細書における「薬剤学的に許容できる塩」とは、一般式（１）で表される化合物と塩を形成し、かつ薬剤学的に許容できるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

[0023] 無機酸塩の好ましい例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩等のカルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸塩が挙げられる。

[0024] 無機塩基塩の好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられ、有機塩基塩の好ましい例としては、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等が挙げられる。

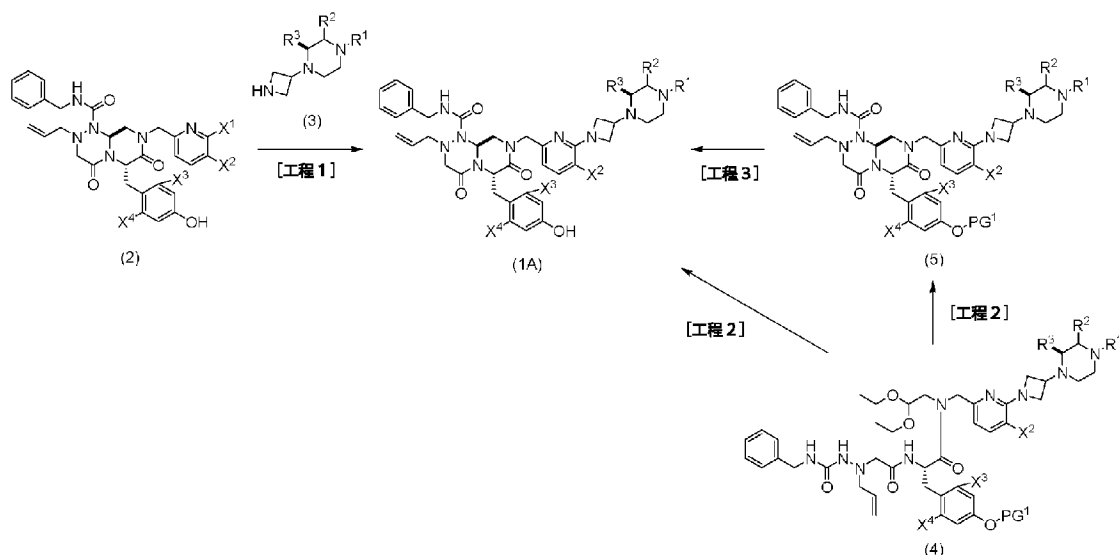
[0025] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等が挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、アルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩等が挙げられる。

[0026] 一般式(1)で表される化合物、例えば、後述する実施例1~6、8、12、13、15~19および22に記載の化合物、とりわけ実施例1~6に記載の化合物などについては、溶解性、代謝安定性、膜透過性などの指標から、経口剤としての利用可能性を有する。

[0027] 一般式(1)で表される化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。また、一般式(1)で表される化合物の製造方法は、当該方法に限定されるものではなく、当業者が通常の知識に基づいて改良して製造してもよい。

[0028] [製造方法1] 化合物(1A)の製造方法

[化10]



式中、R¹、R²、R³、X²、X³およびX⁴は、前記定義と同義であり、X

¹は、ハロゲン原子を意味し、PG¹は、フェノール性水酸基の保護基を意味する。

[0029] 一般式(1)で表される化合物のうち、X⁵が水素原子である、化合物(1A)の製造方法は以下のとおりである。

化合物(2)は、実施例中の製造例、または製造方法2等に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(3)は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。更に、化合物(3)は、実施例中の製造例、または製造方法3等に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(4)は、実施例中の製造例、または製造方法4等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0030] [工程1]

本工程は、化合物(2)と化合物(3)で表されるアミンもしくはその塩を、塩基存在下でマイクロウェーブ照射により反応させて化合物(1A)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(以下、DBUと称す)、ピリジンなどの有機塩基を用いることができ、化合物(3)そのものを用いることもできる。化合物(3)は化合物(2)に対して1当量以上用いることができ、好ましくは1.5当量から5当量である。塩基は化合物(2)に対して1当量以上用いることができ、好ましくは1.5当量から5当量である。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から72時間である。

[0031] また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(2)から化合物(1A)を得ることができる。

[0032] 別法（１）：本工程は、溶媒中化合物（２）と化合物（３）を加熱し、化合物（１Ａ）を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ピリジンなどのピリジン系溶媒または水との混合溶媒を用いることができる。良好な収率を得るために、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基を１当量から２当量加えることもできる。化合物（３）は化合物（２）に対して１当量以上用いることができ、好ましくは１．５当量から５当量である。反応温度は５０℃から還流温度であり、反応時間は１０分から７２時間である。

[0033] [工程２]

本工程は、化合物（４）を酸性条件下で反応させてアセタール部位をアルデヒドへと変換し、次いで環化反応により化合物（５）を得る工程である。また、フェノール性水酸基の保護基PG¹として、例えばtert-ブチルなど、本工程の酸性条件下で脱保護反応が進行する保護基を用いる場合は、上述した環化反応とともに、保護基PG¹が脱保護して化合物（１Ａ）を得ることができる。本反応に用いる酸としては、ギ酸、p-トルエンスルホン酸などを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル、１，４-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N-メチルピロリジノン、１，３-ジメチル-２-イミダゾリジノン、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、水などを用いることができ、酸そのものまたはこれらの混合溶媒などを用いることもできる。酸は化合物（４）に対して触媒量から溶媒量用いることができ、好ましくは３当量から溶媒量である。反応温度は、室温から還流温度であり、

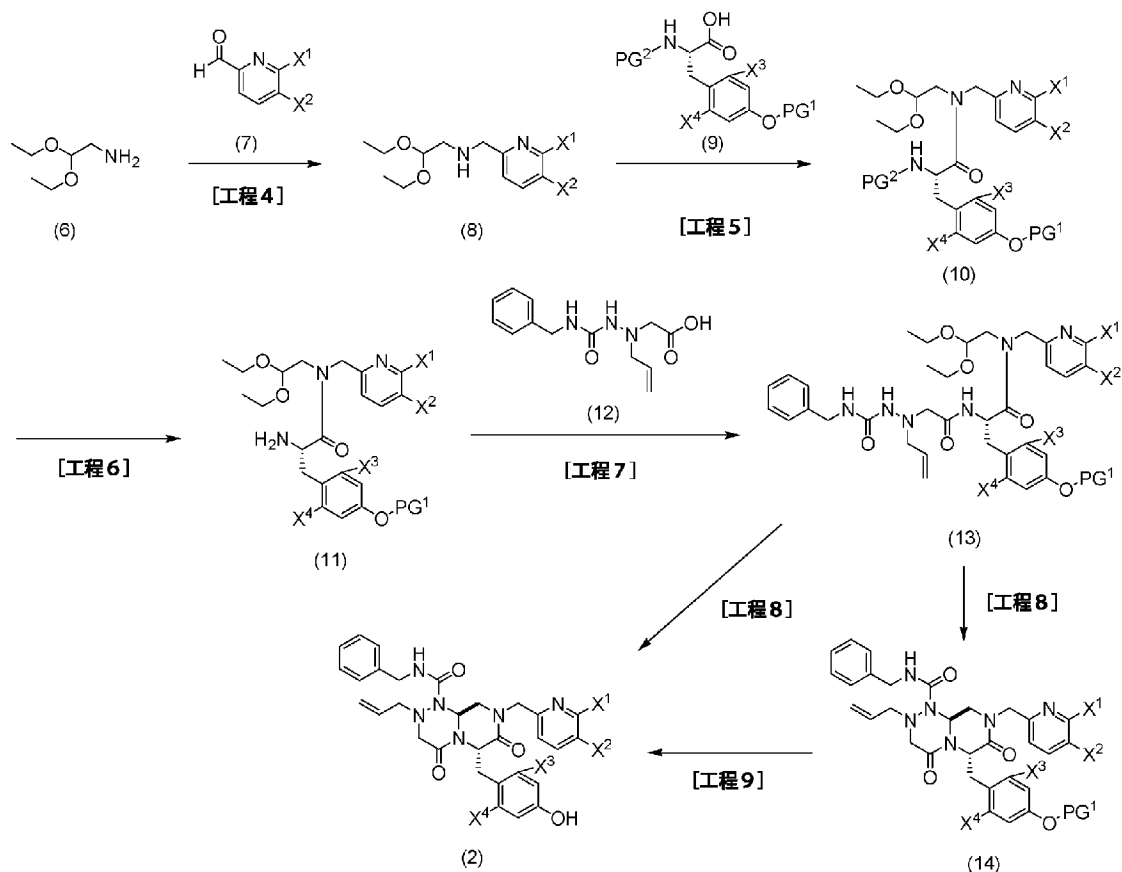
反応時間は10分から168時間である。

[0034] [工程3]

本工程は、化合物(5)のフェノール性水酸基の保護基PG¹を脱保護して化合物(1A)を得る工程である。用いるフェノール性水酸基の保護基PG¹の種類により、反応の条件は異なるが、例えばベンジルなどのベンジルエーテル系の保護基を脱保護する場合の条件は、酸性条件下、反応させることで化合物(1A)を得ることができる。用いる酸としては、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸、硫酸などの無機酸、ボロン トリフルオリド ジエチル エーテレートなどのルイス酸を用いることができる。より良好な結果を得るために、反応系中にチオアニソールやペンタメチルベンゼンなどの添加剤を加えてもよい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒などを用いることができ、酸そのものまたはこれらの混合溶媒などを用いることもできる。添加剤としては、チオアニソール、エタンチオール、d l -メチオニン、ペンタメチルベンゼンなどを用いることができる。酸は化合物(5)に対し1当量から溶媒量用いることができる。添加剤は化合物(5)に対し1当量から5当量用いることができる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から72時間である。

[0035] [製造方法2] 化合物(2)の製造方法

[化11]



式中、X¹、X²、X³、X⁴およびPG¹は、前記定義と同義であり、PG²は、アミノ基の保護基を意味する。

[0036] 化合物(6)および化合物(7)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0037] 化合物(9)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法、例えば、J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 863-872などに記載の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例などに記載の方法を用いて製造することもできる。

[0038] 化合物(12)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法、例えば、国際公開第2009/148192号などに記載の方法で製造することもできる。

[0039] [工程4]

本工程は、化合物（７）と、化合物（６）またはその塩とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物（８）を得る工程である。反応を促進するために酢酸や塩酸などの酸を添加してもよい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、２－ピコリン－ボランなどを用いることができる。還元剤の代わりに、工程６の別法（２）に記載の触媒を用いた接触水素化による還元反応を用いることもできる。化合物（７）は化合物（６）に対して１当量から２当量用いることができる。還元剤は、用いる種類により異なるが、化合物（６）に対して０．２５当量から５当量用いることができる。酸を加える場合、酸は化合物（６）に対して触媒量から溶媒量加えることができる。反応温度は０℃から還流温度であり、反応時間は５分間から２４時間である。

[0040] [工程５]

本工程は、化合物（９）またはその塩と、化合物（８）またはその塩とを、縮合剤の存在下で反応させて化合物（１０）を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができ

る。縮合剤としては、HATU（O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート）、HBTU（O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート）、TBTU（O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート）、DMT-MM（4-（4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウム クロリド n-ハイドレート）、Bop（1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロフォスフェート）、WSC（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド 塩酸塩）、DCC（N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド）などを用いることができる。反応を促進するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンや1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを加えることもできる。また、用いる縮合剤の種類により異なるが、トリエチルアミンなどの塩基を1当量から5当量加えて行うこともできる。化合物（8）は化合物（9）に対して1当量から3当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物（9）に対して1当量から3当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0041] [工程6]

本工程は、化合物（10）のアミノ基の保護基を脱保護して化合物（11）を得る工程である。用いるアミノ基の保護基の種類により、脱保護の条件は異なり、例えば、アミノ基の保護基として9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）基などを用いる場合の脱保護の条件は、塩基性条件下で反応させて化合物（11）を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロ

ゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。また、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、塩基そのものを溶媒として使用することもできる。塩基としては、ピペリジン、モルホリン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、DBUなどの有機塩基や、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基を用いることができる。塩基は化合物(10)に対して触媒量から溶媒量用いることができ、好ましくは1当量から溶媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から96時間である。

[0042] また、以下の別法(2)に記載の方法で、化合物(10)において、アミノ基の保護基としてベンジルオキシカルボニル(CbzまたはZ)基や9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基などを用いる場合の脱保護反応で、化合物(11)を得ることができる。

[0043] 別法(2)：本工程は、接触水素化による反応で化合物(11)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本工程で用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素などを用いることができる。触媒は

化合物（１０）に対して触媒量以上用いることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は１０分間から４８時間である。

[0044] [工程 7]

本工程は、化合物（１２）またはその塩と、化合物（１１）またはその塩とを、縮合剤の存在下で反応させて化合物（１３）を得る工程である。工程５と同様の方法で化合物（１３）を製造することができる。

[0045] [工程 8]

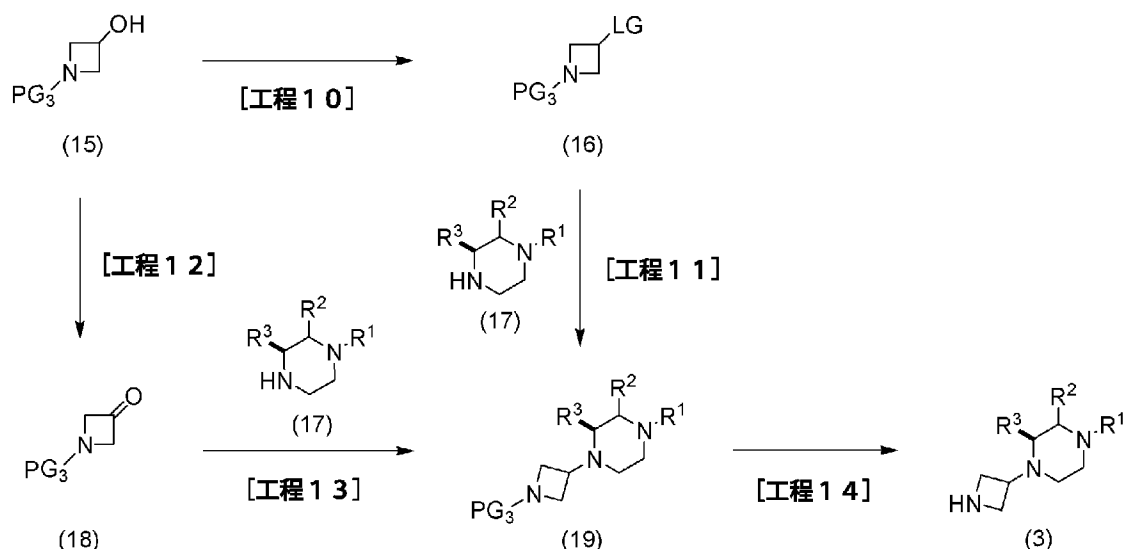
本工程は、化合物（１３）を酸性条件下で反応させて、アセタール部位をアルデヒドへと変換し、次いで環化反応により化合物（１４）を得る工程である。工程２と同様の方法で化合物（１４）を製造することができる。また、フェノール性水酸基の保護基の種類により異なり、例えば、フェノール性水酸基の保護基 PG^1 が *tert*-ブチル基など、本工程の酸性条件下で脱保護の反応が進行する保護基の場合、本工程にて脱保護反応も環化と同時に進行し、化合物（２）を製造することもできる。

[0046] [工程 9]

本工程は、化合物（１４）のフェノール性水酸基の保護基を脱保護して化合物（２）を得る工程である。フェノール性水酸基の保護基の種類により、脱保護の条件は異なり、例えば、フェノール性水酸基の保護基としてベンジルなどのベンジルエーテル系を用いる場合の脱保護の条件は、工程３と同様の反応条件を用いて化合物（２）を得ることができる。

[0047] [製造方法 3] 化合物（３）の製造方法

[化12]



式中、R¹、R²、R³、前記定義と同義であり、L Gは、脱離基を意味し、P G³は、アミノ基の保護基を意味する]

[0048] 化合物(15)、化合物(16)、化合物(17)、化合物(18)および化合物(19)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0049] [工程 1 0]

本工程は、化合物(15)の水酸基を脱離基に変換して化合物(16)を得る工程である。L Gが塩素原子または臭素原子の場合：化合物(15)を、トリフェニルホスフィン存在下、テトラクロロメタンまたはテトラブロモメタンを用いてハロゲン化して、化合物(16)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができ、テトラクロロメタンまたはテトラブロモメタンを溶媒として用いることもできる。トリフェニルホスフィン化合物(15)に対して1当量から5当量用いることが

できる。テトラクロロメタンまたはテトラブロモメタンは化合物（１５）に対して１当量から溶媒量用いることができる。反応温度は０℃から還流温度であり、反応時間は５分間から４８時間である。

[0050] また、以下の別法（３）、（４）および（５）に記載の方法で、化合物（１５）から化合物（１６）を得ることができる。

[0051] 別法（３）：化合物（１５）を、酸性条件下で反応させて化合物（１６）に変換することができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、水、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応にはテトラブチルアンモニウム ブロミドなどの相間移動触媒を化合物（１５）に対して触媒量から２当量加えることもできる。酸としては、塩酸、臭化水素酸などを用いることができる。良好な収率を得るために、硫酸を加えることもできる。反応温度は０℃から室温であり、反応時間は５分間から４８時間である。

[0052] 別法（４）：化合物（１５）を塩化チオニルと反応させて、化合物（１６）を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができ、塩化チオニルを溶媒として用いることもできる。良好な収率を得るために、触媒量のピリジンを加えることもできる。塩化チオニルは化合物（１５）に対して１当量から溶媒量用いることができる。反応温度は０℃から還流温度であり、反応時間は５分間から４８時間である。

[0053] 別法（５）：化合物（１５）をハロゲン化リンと反応させて、化合物（１６）を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、アセトニトリルな

どのニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。ハロゲン化リンとしては、オキシ塩化リン、三塩化リン、三臭化リンなどを用いることができる。ハロゲン化リンは化合物(15)に対して0.33当量から3当量用いることができる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から48時間である。

[0054] LGがメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基などのスルホン酸エステルの場合：化合物(15)を、塩基性条件下で、スルホン酸クロリドまたはスルホン酸無水物と反応させて化合物(16)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、ジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。スルホン酸クロリドとしては、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、またはp-トルエンスルホニルクロリドなどを用いることができる。スルホン酸無水物としては、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、またはp-トルエンスルホン酸無水物などを用いることができる。塩基は化合物(15)に対して1当量から5当量用いることができる。スルホン酸クロリドまたはスルホン酸無水物は化合物(15)に対して1当量から3当量用いることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は5分から48時間である。

[0055] [工程11]

本工程は、化合物(16)と、化合物(17)またはその塩とを、塩基存

在下で反応させて化合物（１９）を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としてはトリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどを用いることができ、化合物（１７）そのものを用いることもできる。化合物（１７）は化合物（１６）に対して１当量から１０当量用いることができ、好ましくは１当量から２当量用いることができる。塩基は化合物（１６）に対して１当量から過剰量用いることができる。反応温度は０℃から還流温度であり、反応時間は１０分間から４８時間である。

[0056] [工程１２]

本工程は、化合物（１５）を酸化して化合物（１８）を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、アセトンまたはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる酸化剤としては、二酸化マンガンを、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、ジメチルスルホキサイド活性化剤、テトラプ

ロピルアンモニウム パールテネート、ジクロロトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（I I）、1, 1, 1-トリス（アセチルオキシ）-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3-（1 H）-オン（デスマーチン パーヨージナン）、1-ヒドロキシ-1, 2-ベンズヨードキソール-3（1 H）-オン-1-オキサイド（I B X）などを用いることができる。酸化剤は化合物（15）に対して触媒量から過剰量用いることができる。ジメチルスルホキシド-活性化剤による酸化を行う場合、活性化剤としては、無水酢酸またはトリフルオロ酢酸無水物などの酸無水物、オキサリルクロリド、塩化チオニルなどの酸塩化物、塩素、N-クロロスクシニミドなどを用いることができる。ジメチルスルホキシドは活性化剤に対して1当量から20当量を用いる。テトラプロピルアンモニウム パールテネートまたはジクロロトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（I I）を触媒量で用いる場合、N-メチルモルホリン-N-オキシドまたはビス（トリメチルシリル）パーオキシドなどの酸化剤を同時に用いることができる。反応温度は用いる酸化剤により異なるが、-78℃から還流温度であり、反応時間は10分間から96時間である。

[0057] [工程13]

本工程は、化合物（18）と、化合物（17）またはその塩とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物（19）を得る工程である。工程4と同様の方法で化合物（19）を製造することができる。

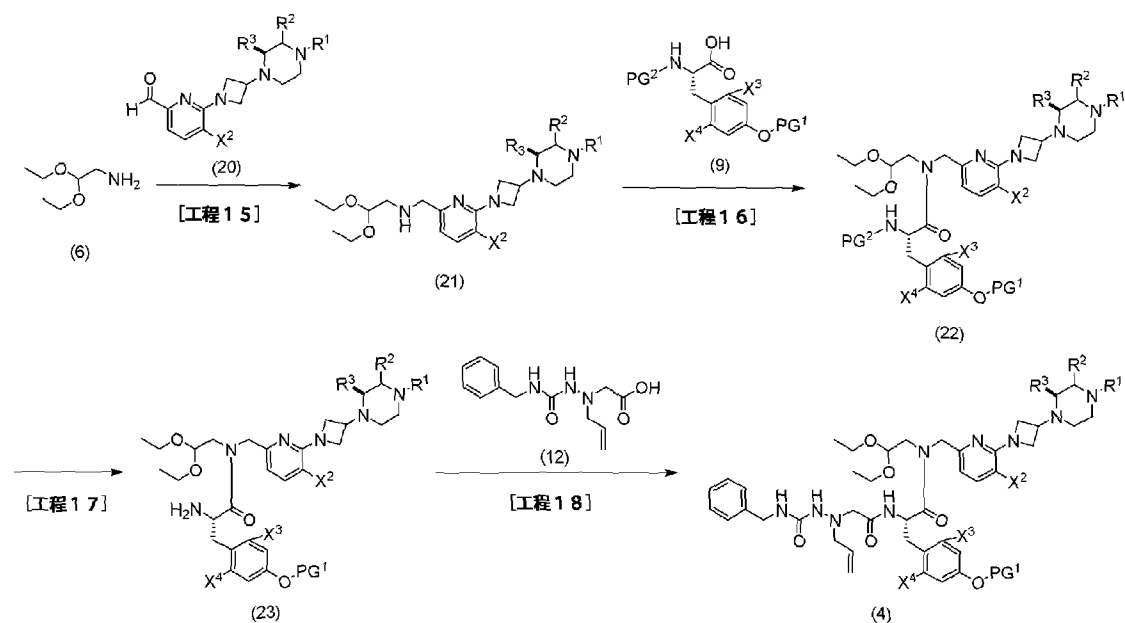
[0058] [工程14]

本工程は、化合物（19）のアミノ基の保護基を脱保護して化合物（3）を得る工程である。アミノ基の保護基の種類により、脱保護の条件は異なり、例えば、アミノ基の保護基としてベンジルやベンズヒドリルなどのベンジル系や、ベンジルオキシカルボニル（CbzまたはZ）基などを用いる場合の脱保護の条件は、工程6の別法（2）と同様の接触水素化による方法や、一般的にベンジル基の脱保護に用いる条件を用いて化合物（3）を得ることができる。また、例えば、アミノ基の保護基としてtert-ブチルオキシ

カルボニル（B o c）基などを用いる場合の脱保護の条件は、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸性条件、塩化アルミニウム、臭化亜鉛などのルイス酸条件、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる条件、ヨウ化トリメチルシラン、塩化トリメチルシラン、テトラクロロシランなどのシリル系条件などを用いることができる。

[0059] [製造方法4] 化合物（4）の製造方法

[化13]



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 PG^1 および PG^2 は、前記定義と同義である。

[0060] 化合物（20）は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。更に、実施例中の製造例、または製造方法5等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0061] 化合物（6）、化合物（9）および化合物（12）は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0062] [工程15]

本工程は、化合物（20）と、化合物（6）またはその塩とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物（21）を得る工程である。工程4と同様の方法で化合物（21）を製造することができる。

[0063] [工程 1 6]

本工程は、化合物 (2 1) またはその塩と、化合物 (9) またはその塩とを、縮合剤の存在下で反応させて化合物 (2 2) を得る工程である。工程 5 と同様の方法で化合物 (2 2) を製造することができる。

[0064] [工程 1 7]

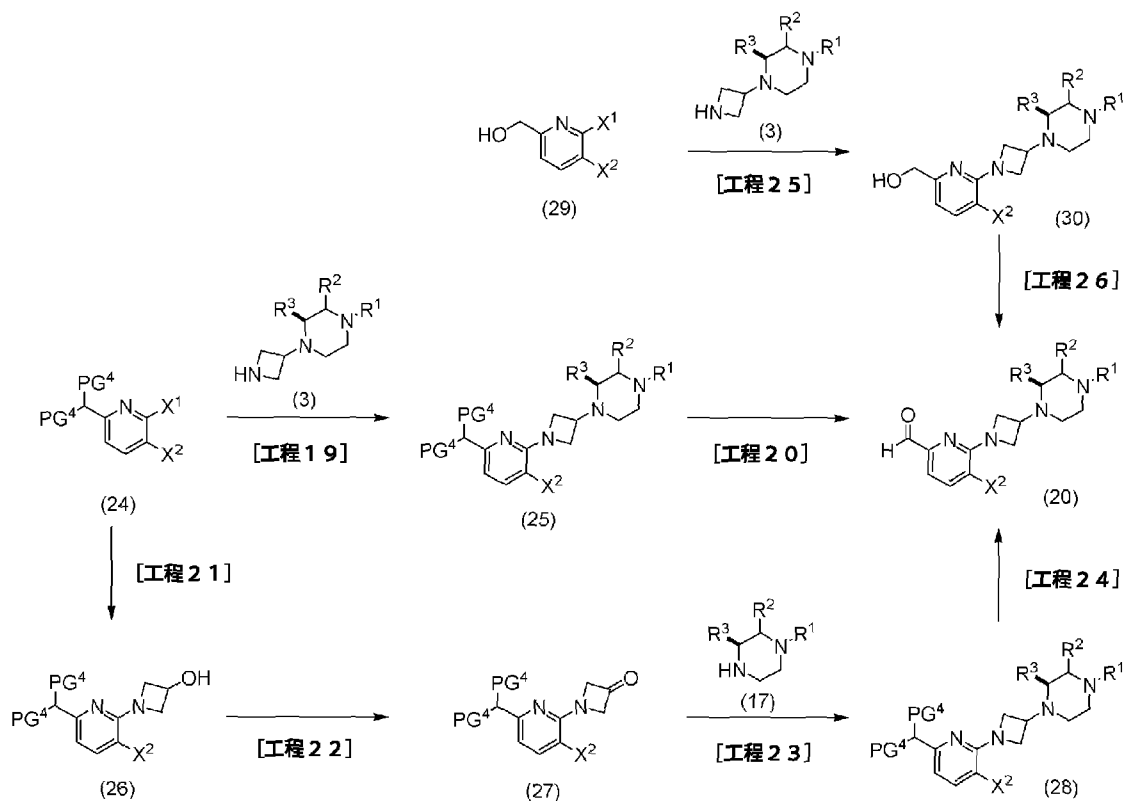
本工程は、化合物 (2 2) のアミノ基の保護基を脱保護して化合物 (2 3) を得る工程である。工程 6 と同様の方法で化合物 (2 3) を製造することができる。

[0065] [工程 1 8]

本工程は、化合物 (2 3) またはその塩と、化合物 (1 2) またはその塩とを、縮合剤の存在下で反応させて化合物 (4) を得る工程である。工程 5 と同様の方法で化合物 (4) を製造することができる。

[0066] [製造方法 5] 化合物 (2 0) の製造方法

[化14]



式中、R¹、R²、R³、X¹およびX²は、前記定義と同義であり、PG⁴は

、アルデヒドの保護基を意味する。

[0067] 化合物（３）は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。更に、実施例中の製造例、または製造方法３等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0068] 化合物（１７）、化合物（２４）および化合物（２９）は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0069] [工程１９]

本工程は、化合物（２４）と、化合物（３）またはその塩とを反応させて化合物（２５）を得る工程である。工程１と同様の方法で化合物（２５）を製造することができる。

[0070] [工程２０]

本工程は、化合物（２５）のアルデヒド基の保護基を脱保護させて化合物（２０）を得る工程である。アルデヒド基の保護基の種類により、脱保護の条件は異なり、例えば、アルデヒド基の保護基としてアセタール系の保護基を用いる場合の脱保護の条件は、ギ酸、p-トルエンスルホン酸などの酸性条件下で反応させる方法など、一般的にアセタールの脱保護に用いる条件を用いて、化合物（２０）を得ることができる。

[0071] [工程２１]

本工程は、化合物（２４）と、アゼチジン-3-オールまたはその塩とを反応させて化合物（２６）を得る工程である。工程１と同様の方法で化合物（２６）を製造することができる。

[0072] [工程２２]

本工程は、化合物（２６）を酸化して化合物（２７）を得る工程である。工程１２と同様の方法で化合物（２７）を製造することができる。

[0073] [工程２３]

本工程は、化合物（２７）と化合物（１７）を反応させて還元的アミノ化を行い、化合物（２８）を得る工程である。工程４と同様の方法で化合物（

28)を製造することができる。

[0074] [工程24]

本工程は、化合物(28)のアルデヒド基の保護基を脱保護させて化合物(20)を得る工程である。工程20と同様の方法で化合物(20)を製造することができる。

[0075] [工程25]

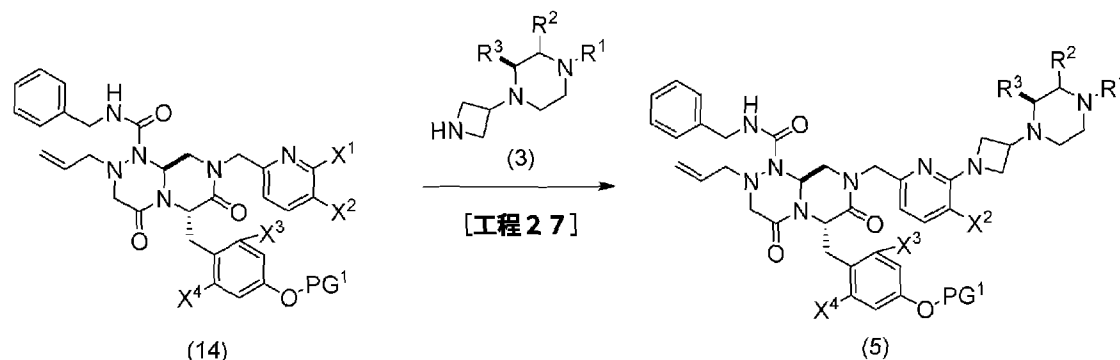
本工程は、化合物(29)と、化合物(3)またはその塩とを反応させて化合物(30)を得る工程である。工程1と同様の方法で化合物(30)を製造することができる。

[0076] [工程26]

本工程は、化合物(30)を酸化して化合物(20)を得る工程である。工程12と同様の方法で化合物(20)を製造することができる。

[0077] [製造方法6] 化合物(5)の製造方法

[化15]



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 およびPG¹は、前記定義と同義である。

[0078] 化合物(3)は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。更に、実施例中の製造例、または製造方法3等に記載の方法を用いて製造することもできる。

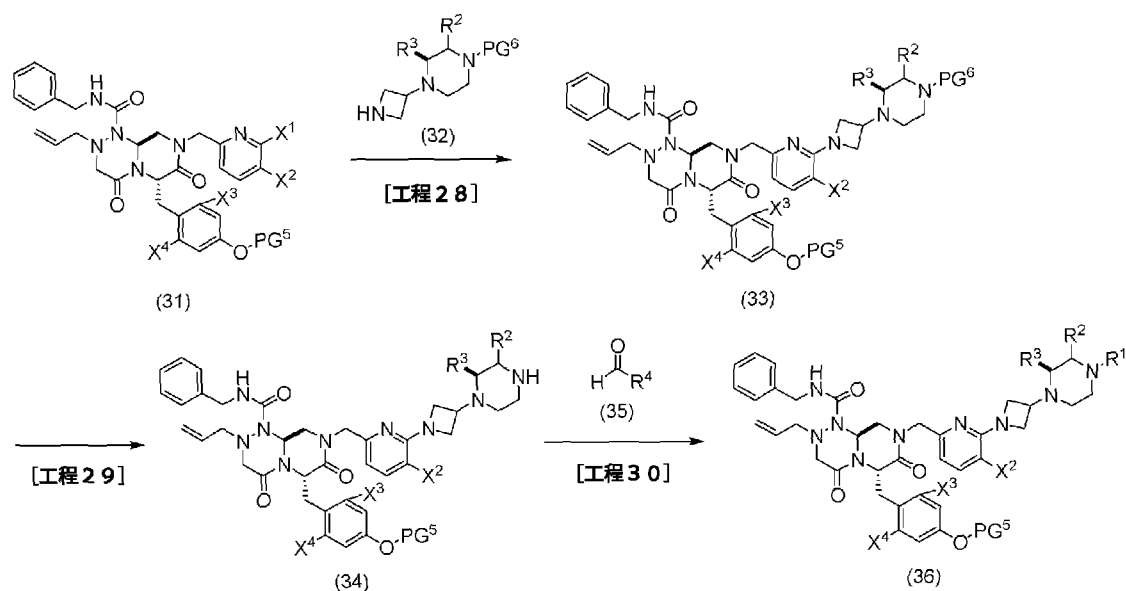
[0079] 化合物(14)は、市販品から公知の方法で製造することもでき、更に実施例中の製造例、または製造方法2等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0080] [工程 2 7]

本工程は、化合物 (1 4) と、化合物 (3) またはその塩とを反応させて化合物 (5) を得る工程である。工程 1 と同様の方法で化合物 (5) を製造することができる。

[0081] [製造方法 7] 化合物 (3 6) の製造方法

[化16]



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、前記定義と同義であり、 PG^5 は、水素原子またはフェノール性水酸基の保護基を意味し、 PG^6 は、アミノ基の保護基を意味する。 R^4 は、水素原子または C_{1-5} アルキル基を意味し、 R^1 は $-CH_2R^4$ である。

[0082] 化合物 (3 1) は、市販品から公知の方法で製造することもでき、更に実施例中の製造例、または製造方法 2 等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0083] 化合物 (3 2) は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。更に、実施例中の製造例、または製造方法 3 等に記載の方法を用いて製造することもできる。

[0084] 化合物 (3 5) は、市販品をそのまま使うこともでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0085] [工程 28]

本工程は、化合物(31)と、化合物(32)またはその塩とを反応させて化合物(33)を得る工程である。工程1と同様の方法で化合物(33)を製造することができる。

[0086] [工程 29]

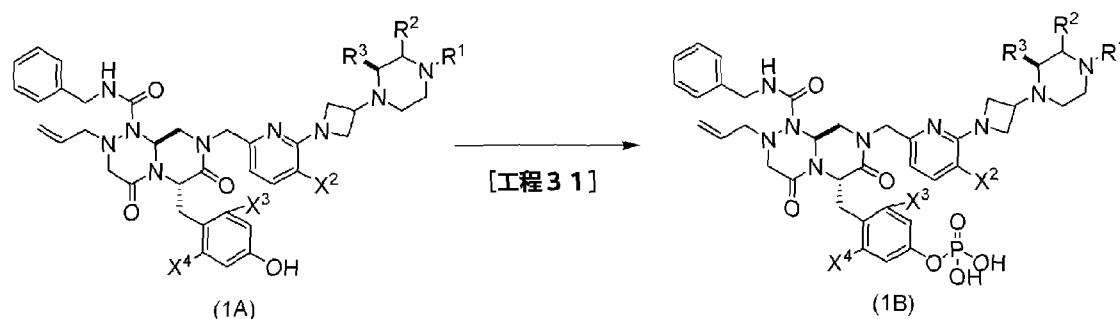
本工程は、化合物(33)のアミノ基の保護基PG⁶を脱保護して化合物(34)を得る工程である。用いているアミノ基の保護基の種類により、脱保護の条件は異なり、例えば、アミノ基の保護基としてtert-ブチルオキシカルボニル基などを用いる場合の脱保護の条件は、工程14と同様の方法で化合物(34)を製造することができる。

[0087] [工程 30]

本工程は、化合物(34)またはその塩と、化合物(35)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(36)を得る工程である。工程4と同様の方法で化合物(36)を製造することができる。

[0088] [製造方法8] 化合物(1B)の製造方法

[化17]



式中、R¹、R²、R³、X²、X³およびX⁴は、前期定義と同義である。

[0089] 一般式(1)で表される化合物中、X⁵が-P(=O)(OH)₂である化合物(1B)の製造方法については、以下のとおりである。

[0090] [工程 31]

本工程は、化合物(1A)のフェノール性水酸基をオキシ塩化リンなどのリン酸エステル化剤と反応させた後、水酸化ナトリウム水溶液などで後処理し、さらに中和して化合物(1B)を得る工程である。反応温度は、0℃以

下が好ましく、反応時間は、10分～3時間が好ましい。リン酸エステル化剤は、化合物（1A）に対して、1～5当量が好ましい。

[0091] 上記各方法、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従い、反応混合物から採取することができる。

[0092] 以上が化合物（1）の製造方法の代表例であるが、化合物（1）の製造における原料化合物および各種試薬は、塩や水和物のような溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により変更することができ、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。化合物（1）がフリー体として得られる場合、化合物（1）が形成していてもよい塩またはそれらの溶媒和物には、常法に従って変換することができる。

[0093] 化合物（1）が塩または溶媒和物として得られる場合、化合物（1）のフリー体には、常法に従って変換することができる。

[0094] また、化合物（1）または中間体について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等）は、通常分離手段、例えば、晶析、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。

[0095] 化合物（1）またはその薬剤学的に許容できる塩は、必要に応じて薬剤学的に許容できる添加物を添加して、医薬組成物にすることができる。医薬組成物の剤形としては、例えば、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤等）、注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用）、外用剤（経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等）とすることができる。

[0096] これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、通常0.001～99.5質量%、好ましくは0.001～90質量%の化合物（1）ま

たはその薬学的に許容できる塩を含むことができる。

[0097] 経口用固形製剤を製造する場合には、化合物（１）またはその薬剤学的に許容できる塩に、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤などを添加し、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤にすることができる。また、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等は必要に応じて皮膜コーティングを施しても良い。

[0098] 賦形剤は、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース等が挙げられ、結合剤としては、例えば、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などが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。

[0099] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等が挙げられ、着色剤としては、例えば、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、酸化チタン等が挙げられる。

[0100] 皮膜コーティング剤としては、例えば、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、メチルセルロース等が挙げられる。

[0101] 上述したいずれの添加剤についても、もちろんこれらに限定される訳ではない。

[0102] 注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用）を製造する場合には、化合物（１）またはその薬剤学的に許容できる塩に、必要に応じて、pH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、抗酸化剤、保存剤（防腐剤）、等張化剤などを添加し、常法により製造することができる。また、凍結乾燥して、用時溶解型の凍結乾燥製剤としても良い。これらの注射剤は静脈内、皮下、筋肉内等に投与することができる。

[0103] pH調整剤や緩衝剤としては、例えば、有機酸又は無機酸及び／又はその塩や、水酸化ナトリウム、メグルミン等を挙げることができ、懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等を挙げることができる。また、溶解補助剤としては

、例えば、ポリソルベート80、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等を挙げることができ、抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等を挙げることができ、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等を挙げることができ、等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール等を挙げることができる。これらは、もちろん上記例に限定される訳ではない。

[0104] これらの注射液は、通常0.000001～99.5質量%、好ましくは0.000001～90質量%の化合物(1)またはその薬剤学的に許容できる塩を含むことができる。

[0105] 外用剤を製造する場合には、化合物(1)またはその薬剤学的に許容できる塩に、基剤原料を添加し、必要に応じて、上述した乳化剤、保存剤、pH調整剤、着色剤等を加えて、常法により、経皮吸収製剤(軟膏剤、貼付剤等)、点眼剤、点鼻剤、坐剤等を製造することができる。

[0106] 使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能であり、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、精製水などの原料が挙げられる。

[0107] これらの外用剤は、通常0.000001～99.5質量%、好ましくは0.000001～90質量%の化合物(1)またはその薬剤学的に許容できる塩を含むことができる。

[0108] 本発明にかかる医薬の投与量は、通常、症状、年齢、性別、体重等に応じて異なり、所望の効果を奏するのに十分な量であればよい。例えば、成人の場合、1日あたり約0.1～5000mg(好ましくは0.5～1000mg)が、1日または複数日の間に1回または1日に2～6回に分けて使用される。

[0109] 本発明にかかる化合物には、化合物(1)の同位体標識された化合物も含まれる、これは1つ又はそれ以上の原子が自然界に通常見出される原子質量または質量数と異なった原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていること以外、化合物(1)と同一である。化合物(1)に組み入れるこ

とができる同位元素は、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素または塩素の同位元素であり、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I および ^{125}I 等が含まれる。

[0110] 上記同位元素および／または他の同位元素を含む化合物（１）またはその薬学的に許容できる誘導体（例えば、塩）は、本発明にかかる化合物に含まれる。本発明にかかる同位体標識化合物、例えば、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位元素が組み入れられた化合物は医薬または基質の組織分布アッセイに有用である。同位元素 ^3H および ^{14}C はそれらの調製と検出の容易さのため有用と考えられている。同位元素 ^{11}C および ^{18}F はPET（陽電子放射断層撮影）で有用と考えられており、同位元素 ^{125}I はSPECT（単光子放出コンピュータ断層撮影）で有用と考えられており、脳イメージングですべて有用である。 ^2H などのより重い同位元素による置換は、より高い代謝的安定性による生体内半減期を増加又は必要用量の減少等のある種の治療上の利点を生じさせ、それ故に、ある状況下では有用と考えられている。化合物（１）の同位体標識化合物は容易に利用可能な同位体ラベルされた試薬を非同位体ラベルされた試薬の代わりに用いて、以下の実施例に開示された手順を行うことによって一様に調製することができる。

[0111] 化合物（１）は生理活性低分子化合物の標的タンパクを捕捉するためのケミカルプローブとすることができる。すなわち、化合物（１）は、当該化合物の活性発現に必須な構造部分とは異なる部分に、J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5 2003, p 492-498または国際公開第2007/139149号等に記載の手法で標識基、リンカー等を導入することでアフィニティークロマトグラフィー、フォトアフィニティープローブ等に変換することができる。

[0112] ケミカルプローブに用いる標識基、リンカー等は、例えば以下の（１）ないし（５）からなる群に示される基が挙げられる。

（１）光親和性標識基（例えば、ベンゾイル基、ベンゾフェノン基、アジド基、カルボニルアジド基、ジアジリジン基、エノン基、ジアゾ基およびニト

ロ基等)および化学親和性基(例えば、アルファ炭素原子がハロゲン原子で置換されたケトン基、カルバモイル基、エステル基、アルキルチオ基、マイケル受容体(例えば、 α 、 β -不飽和ケトン基、 α 、 β -不飽和エステル基)、およびオキシラン基等)等のタンパク質標識基、

(2) -S-S-、-O-Si-O-、単糖(グルコース基、ガラクトース基等)または二糖(ラクトース等)等の開裂可能なリンカー、および酵素反応で開裂可能なオリゴペプチドリナー、

(3) ビオチン、3-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4H-3a,4a-ジアザ-4-ボラ-s-インダセン-3-イル)プロピオニル基等のフィッシングタグ基、

(4) ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性標識基；フルオレセイン、ローダミン、ダンシル、ウンベリフェロン、7-ニトロフラザニル、3-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4H-3a,4a-ジアザ-4-ボラ-s-インダセン-3-イル)プロピオニル基等の蛍光標識基；ルシフェリン、ルミノール等の化学発光基；ランタノイド金属イオン、ラジウムイオン等の重金属イオン等の検出可能なマーカーまたは

(5) ガラスビーズ、ガラスベット、マイクロタイタープレート、アガロースビーズ、アガロースベッド、ポリスチレンビーズ、ポリスチレンベッド、ナイロンビーズ、ナイロンベッド等の固相担体と結合させる基等。

上記(1)～(5)からなる群より選択される標識基等を上記文献に記載の方法等に準じて化合物(1)に導入して調製されるプローブは、新たな創薬ターゲットの探索等に有用な標識タンパクの同定のためのケミカルプローブとして用いることができる。

実施例

[0113] 本発明にかかる化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に限定されるものではない。

[0114] 製造例および実施例中、特に記載がない場合は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに使用している精製用シリカゲルとしては、YMC GEL SILICA (YMC Co., Ltd、カタログコード: SL06152W) を用い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに使用している精製用シリカゲルは、NHシリカゲル (Fuji Silysia Chemical LTD.、カタログコード: DM2035) を用い、ODSシリカゲルカラムクロマトグラフィーに使用している精製用シリカゲルとしては、YAMAZEN GEL ODS-SM (YAMAZEN Corporation、カタログコード: W113、W116など) を用いた。また、シリカゲル薄層クロマトグラフィーに使用している精製用TLCプレートは、TLC Silica gel 60F₂₅₄ (Merck KGaA、カタログコード: 1.05715.0001) を用い、NHシリカゲル薄層クロマトグラフィーに使用している精製用TLCプレートは、NH SILICA GEL TLCプレート (Fuji Silysia Chemical LTD.、カタログコード: T050908) を用いた。

[0115] 本明細書で用いられる略号は以下のとおりである。

NMP: N-メチルピロリジノン

THF: テトラヒドロフラン

HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート

HBTU: O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート

TFA: トリフルオロ酢酸

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

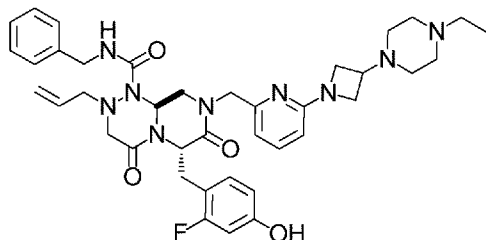
DBU: 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

[0116] [実施例1]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-

6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化18]



製造例1-1-6に記載の(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(397mg、0.689mmol)とNMP(10mL)の混合溶液に、室温で製造例1-3-2に記載の1-(アゼチジン-3-イル)-4-エチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物(1.16g)を加え、140℃にて12時間マイクロウェーブ照射した。室温まで冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール)で精製した後、更にNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=20：1)で精製し、標記化合物(402mg、収率：80%)を得た。

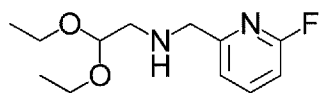
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.00 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.10–2.65 (10H, m), 3.10–3.21 (2H, m), 3.41–3.74 (8H, m), 3.84–3.89 (1H, m), 3.95–4.05 (2H, m), 4.17–4.23 (2H, m), 4.51 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 15.6 Hz),

4.95 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.50–5.60 (1H, m), 5.70–5.80 (1H, m), 5.82–5.87 (1H, m), 6.24 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 11.2 Hz), 6.47 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.80–6.86 (1H, m), 7.20–7.31 (3H, m), 7.35–7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 726.57 $[M+H]^+$.

[0117] [製造例1-1-1] (2,2-ジエトキシエタン) ((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミン

[化19]



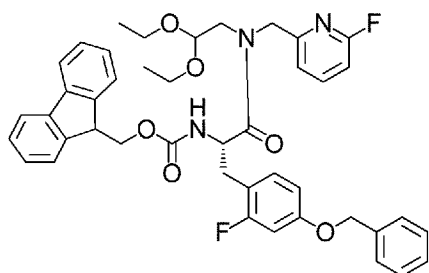
市販の2,2-ジエトキシエタン-1-アミン (926 μ L、6.39 mmol) と THF (10.0 mL)、酢酸 (1.00 mL) の混合溶液に、室温で市販の6-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (800 mg、6.39 mmol) を加え、室温で25分撹拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.71 g、12.8 mmol) を室温に加え、1時間10分撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウムと水を加えて反応を止め、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=1：1) で精製した後、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=20：1) で精製し、標記化合物 (1.14 g、収率：74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.76 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 3.50–3.61 (2H, m)

, 3.65–3.76 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.64 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.2 Hz), 7.22 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 7.3 Hz), 7.74 (1H, q, $J=7.9$ Hz).

[0118] [製造例 1-1-2] 9H-フルオレン-9-イルメチル N-((1S)-2-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)エチル)カーバメート

[化20]



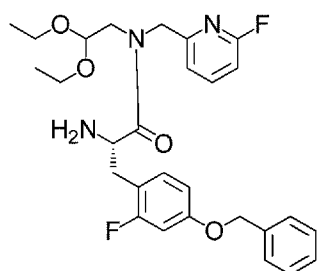
製造例 1-1-1 に記載の (2,2-ジエトキシエチル)((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミン (3.50 g、14.4 mmol) とジクロロメタン (25 mL) の混合溶液に、室温で製造例 1-2-7 に記載の (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイックアシッド (7.76 g、15.1 mmol)、N-メチルモルホリン (2.06 mL、18.7 mmol)、HATU (6.04 g、15.8 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウムと水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物の粗体 (14.4 g) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 758.50 $[M+Na]^+$.

[0119] [製造例 1-1-3] (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ

) - 2 - フルオロフェニル) - N - (2, 2 - ジエトキシエチル) - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) プロパンアミド

[化21]

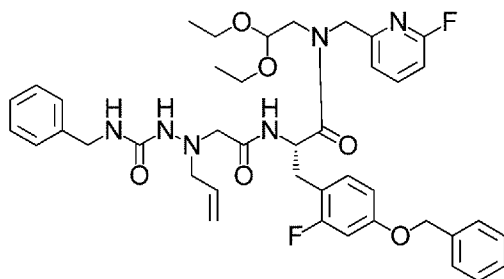


製造例 1 - 1 - 2 に記載の 9 H - フルオレン - 9 - イルメチル N - ((1 S) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) エチル) カーバメート (14.4 g) と THF (30 mL) の混合溶液に、室温でジエチルアミン (5.27 mL、50.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にメタノール、水、ヘプタンを加え分配した。水層をヘプタンで洗浄した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (6.87 g、収率 : 93%) を得た。

ESI - MS (m/z) : 514.32 [M+H]⁺.

[0120] [製造例 1 - 1 - 4] (2 S) - 2 - (2 - ((ベンジルカルバモイル) アミノ) (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) アミノ) アセトアミド) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (2, 2 - ジエトキシエチル) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) プロパンアミド

[化22]

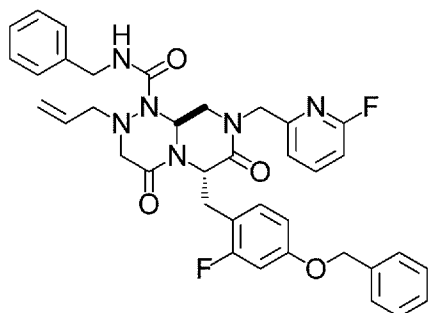


製造例 1-1-3 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (4.87 g、9.48 mmol) とジクロロメタン (100 mL) の混合溶液に、室温で既知物質 (WO 2009 148192) の 2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセティックアシッド (2.62 g、9.95 mmol)、トリエチルアミン (2.64 mL、19.0 mmol)、HBTU (3.96 g、10.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 30 : 1) で精製し、標記化合物 (7.28 g、収率 : 定量的) を得た。

ESI-MS (m/z) : 759.43 [M+H]⁺.

[0121] [製造例 1-1-5] (6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2,1-c] [1,2,4] トリアジン-1-カルボキサミド

[化23]

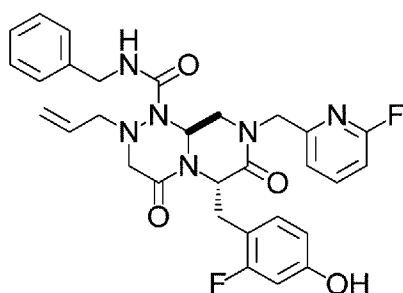


製造例 1-1-4 に記載の (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (7.28 g、9.48 mmol) とギ酸 (50 mL) の混合溶液を室温で 15 時間 15 分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にアンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=1：1) で精製し、標記化合物 (5.04 g、収率：80%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 667.39 [M+H]⁺.

[0122] [製造例 1-1-6] (6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2,1-c] [1,2,4] トリアジン-1-カルボキサミド

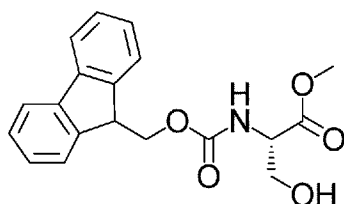
[化24]



製造例 1-1-5 に記載の (6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロペ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド (5.04 g、7.56 mmol) と TFA (20 mL) の混合溶液に、室温でチオアニソール (3.55 mL、30.2 mmol) を加え、室温で 13 時間 50 分撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=20：1) で精製し、標記化合物 (4.34 g、収率：定量的) を得た。

ESI-MS (m/z) : 577.31 [M+H]⁺.

[0123] [製造例 1-2-1] メチル (2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパノエート [化25]



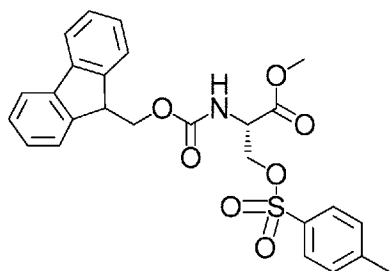
市販の L-セリン メチルエステル 塩酸塩 (10.0 g、64.3 mmol) と 1,4-ジオキサン (15 mL)、水 (90 mL) の混合溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム (10.8 g、129 mmol) を加え、室温で 15 分撹拌した。続いて、室温で 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 9H-フルオレン-9-イルメチル カルボネート (21.7 g、64.3 mmol) の 1,4-ジオキサン (60 mL) 溶液を加え、室温で 14 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し

ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘプタンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物（22.3 g、収率：定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.00–2.15 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.89–4.07 (2H, m), 4.20–4.28 (1H, m), 4.39–4.53 (3H, m), 5.63–5.74 (1H, m), 7.29–7.37 (2H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.55–7.65 (2H, m), 7.74–7.82 (2H, m).

[0124] [製造例1-2-2] メチル (2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(((4-メチルベンゼン)スルホニル)オキシ)プロパノエート

[化26]

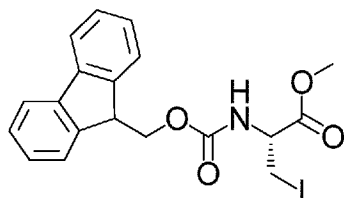


製造例1-2-1に記載のメチル (2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパノエート (5.00 g、14.6 mmol) とピリジン (25 mL) の混合溶液に、0℃で4-ジメチルアミノピリジン (18.0 mg、0.146 mmol)、p-トルエンスルホニル クロリド (5.58 g、29.3 mmol) を加え、0℃で7時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を1 N塩酸で3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチル、ジエチル

エーテルおよびヘプタンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物（6.20 g、収率：85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.16–4.23 (1H, m), 4.23–4.31 (1H, m), 4.32–4.40 (2H, m), 4.41–4.48 (1H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 5.63–5.66 (1H, m), 7.26–7.37 (4H, m), 7.38–7.45 (2H, m), 7.56–7.64 (2H, m), 7.72–7.81 (4H, m).

[0125] [製造例1-2-3] メチル (2R)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート
[化27]



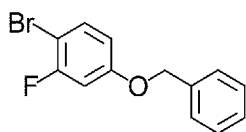
製造例1-2-2に記載のメチル (2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(((4-メチルベンゼン)スルホニル)オキシ)プロパノエート (6.20 g、12.5 mmol) とアセトン (50 mL) の混合溶液に、室温でヨウ化ナトリウム (9.38 g、62.6 mmol) を加え、室温で90時間50分攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にジエチルエーテルおよびヘプタンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (3.82 g、収率：68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (

ppm) : 3.55–3.66 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.20–4.30 (1H, m), 4.35–4.48 (2H, m), 4.56–4.62 (1H, m), 5.63–5.72 (1H, m), 7.30–7.37 (2H, m), 7.38–7.45 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=7.5$ Hz).

[0126] [製造例1-2-4] 4-(ベンジルオキシ)-1-ブロモ-2-フルオロベンゼン

[化28]

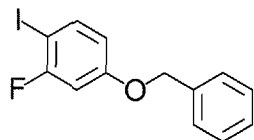


市販の4-ブロモ-3-フルオロフェノール (15.0 g、78.5 mmol) とDMF (30 mL) の混合溶液に、室温で炭酸カリウム (21.7 g、157 mmol)、ベンジルブロミド (10.2 mL、86.4 mmol) を加え、室温で20分撹拌した後に、70℃で40分撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=5：1) で精製し、標記化合物 (22.7 g、収率：定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.04 (2H, s), 6.65–6.72 (1H, m), 6.75–6.80 (1H, m), 7.30–7.45 (6H, m).

[0127] [製造例1-2-5] 4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン

[化29]

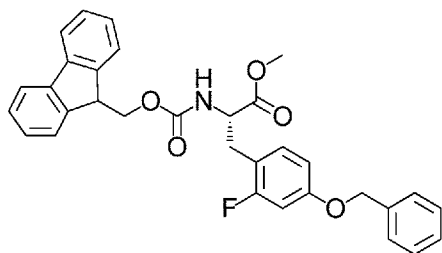


製造例 1-2-4 に記載の 4-(ベンジルオキシ)-1-ブロモ-2-フルオロベンゼン (187 g、665 mmol) と 1,4-ジオキサン (300 mL) の混合溶液に、室温でヨウ化銅 (I) (12.6 g、66.1 mmol)、ヨウ化ナトリウム (200 g、1.33 mol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (14.0 mL、132 mmol) を加え、窒素雰囲気下、110~115℃にて 19 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過し、ろ液を分配した。得られた水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を合わせ、シリカゲルを敷いたグラスフィルターでろ過した。シリカゲルを酢酸エチルで洗浄し、得られた有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=7：1 ついで 4：1) で精製し、標記化合物 (195 g、収率：89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.04 (2H, s), 6.57-6.62 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J=2.8\text{ Hz}$, 10.0 Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 7.55-7.60 (1H, m).

[0128] [製造例 1-2-6] メチル (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート

[化30]



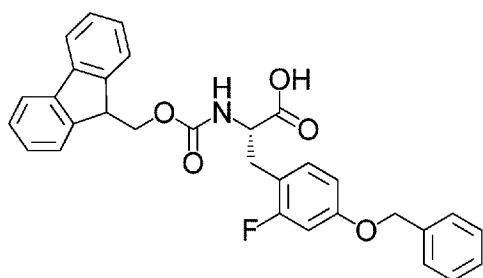
亜鉛粉末（51.6 g、789 mmol）を1 N塩酸（100 mL）に加え、超音波振動にかけた後、静止させ上澄み液を除いた。この操作を2回行った。得られた亜鉛の残渣に水（300 mL）を加え、攪拌した後、静止させ上澄み液を除く操作を3回行った。更にアセトン（300 mL）を加え、攪拌した後、静止させ上澄み液を除き、続いてジエチルエーテル（300 mL）を加え、攪拌した後、静止させ上澄み液を除き、残渣を減圧下乾燥させ、活性化亜鉛を得た。この活性化亜鉛に、窒素雰囲気下、室温でDMF（120 mL）、ヨウ素（3.36 g、13.2 mmol）を加え、室温で45分攪拌した。反応混合物に、窒素雰囲気下、室温で製造例1-2-3に記載のメチル（2R）-2-（（9H-フルオレン-9-イルメトキシ）カルボニル）アミノ）-3-ヨードプロパノエート（120 g、266 mmol）のDMF（500 mL）溶液を30分かけて加え、室温で40分間攪拌した。窒素雰囲気下、室温で反応混合物に、製造例1-2-5に記載の4-（ベンジルオキシ）-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン（104 g、318 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）（6.00 g、6.55 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（5.40 g、13.2 mmol）を加え、室温で20時間40分攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を分配し、更に水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にジエチルエーテル（1.00 L）、ヘプタン（1.00 L）を加え、析出した固体をろ取した。ろ取した固体にジエチルエーテル（500 mL）、ヘプタン（5

00 mL) を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (107 g、収率 : 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.03–3.20 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.20 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 4.25–4.38 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 10.4 Hz), 4.58–4.70 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.33 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.63–6.72 (2H, m), 6.94–7.03 (1H, m), 7.26–7.48 (9H, m), 7.52–7.62 (2H, m), 7.77 (2H, d, $J=7.7$ Hz).

[0129] [製造例 1–2–7] (2S)–3–(4–(ベンジルオキシ)–2–フルオロフェニル)–2–((9H–フルオレン–9–イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイック アシッド

[化31]



製造例 1–2–6 に記載のメチル (2S)–3–(4–(ベンジルオキシ)–2–フルオロフェニル)–2–((9H–フルオレン–9–イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート (60.0 g、114 mmol) と酢酸エチル (1331 mL) の混合溶液に、室温でヨウ化リチウム (92.0 g、685 mmol) を加え、加熱還流下 23 時間 45 分撹拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、析出した固体をろ取した。得られた固体に 1 N 塩酸 (228 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (42.

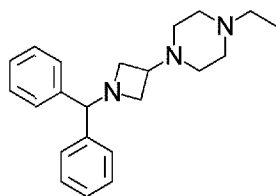
2 g、収率：72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.05–3.15 (1H, m), 3.18–3.30 (1H, m), 4.15–4.23 (1H, m), 4.25–4.50 (2H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 4.99 (2H, m), 5.29 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.64–6.73 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 9.6 Hz), 7.24–7.44 (9H, m), 7.55 (2H, dd, $J=6.4$ Hz, 6.4 Hz), 7.76 (2H, d, $J=7.6$ Hz).

ESI-MS (m/z): 512.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0130] [製造例1-3-1] 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-4-エチルピペラジン

[化32]

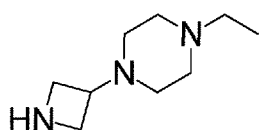


市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン(10.1g、42.6mmol)とTHF(100mL)、酢酸(5.00mL)の混合溶液に、室温でエチルピペラジン(6.48mL、51.1mmol)を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(18.1g、85.1mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル～メタノール)で精製した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=2：1ついで1：1)で精製し、標記化合物(12.7g、収率：89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.20–2.65 (10H, m), 2.85–2.93 (2H, m), 2.95–3.05 (1H, m), 3.35–3.45 (2H, m), 4.41 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.23–7.29 (4H, m), 7.37–7.42 (4H, m).

[0131] [製造例 1-3-2] 1-(アゼチジン-3-イル)-4-エチルピペラジン

[化33]



製造例 1-3-1 に記載の 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-4-エチルピペラジン (12.7 g、37.9 mmol) とメタノール (50 mL) の混合溶液に、室温で水酸化パラジウム-炭素 (5.00 g) を加え、水素雰囲気下、室温、0.35 MPa~0.40 MPa で 10 時間攪拌した。反応混合物を窒素雰囲気に置換した後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物 (12.4 g) として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

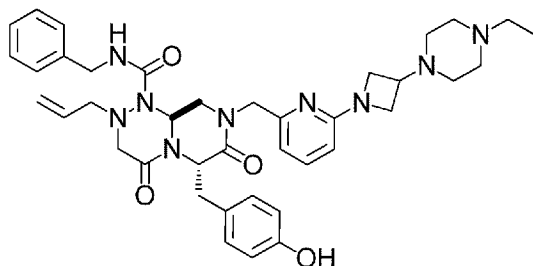
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.09 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.10–2.80 (10H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.53–3.60 (2H, m), 3.60–3.70 (2H, m).

[0132] [実施例 2]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2,1-c

〕 [1 , 2 , 4] トリアジン－１－カルボキサミド

[化34]



製造例 2－4 に記載の (6 S , 9 a S)－N－ベンジル－8－((6－フルオロピリジン－2－イル) メチル)－6－((4－ヒドロキシフェニル) メチル)－4, 7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－オクタヒドロ－1 H－ピラジノ [2 , 1－c] [1 , 2 , 4] トリアジン－1－カルボキサミド (3 0 . 0 m g , 0 . 0 5 3 7 m m o l) と NMP (2 . 0 m L) の混合溶液に、製造例 1－3－2 に記載の 1－(アゼチジン－3－イル)－4－エチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物 (4 5 . 0 m g) を室温に加え、1 4 0℃にて 8 時間マイクロウェーブ照射した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール＝2 0 : 1) で精製した後、NH シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。更にシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール) で精製し、NH シリカゲルを用いてろ過し、標記化合物 (1 4 . 0 m g 、収率：3 7 %) を得た。

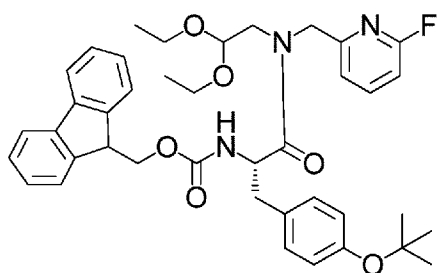
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ (p p m) : 1 . 0 2 (3 H , t , $J=7.1$ H z) , 2 . 3 0－2 . 7 0 (1 0 H , m) , 3 . 0 5－3 . 1 5 (1 H , m) , 3 . 1 5－3 . 3 0 (1 H , m) , 3 . 4 3 (2 H , d , $J=17.2$ H z) , 3 . 5 0－3 . 7 0 (5 H , m) , 3 . 7 5－3 . 8 3 (1 H , m) , 3 . 8 3－3 . 9 0 (1 H , m) , 4 . 0 0－4 . 1

0 (2 H, m), 4.15–4.30 (2 H, m), 4.35–4.45 (1 H, m), 5.00 (1 H, d, $J=13.4$ Hz), 5.03–5.10 (1 H, m), 5.15–5.30 (3 H, m), 5.60–5.80 (1 H, m), 6.30 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.39 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.56 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 6.70–6.78 (2 H, m), 7.18–7.24 (2 H, m), 7.26–7.32 (1 H, m), 7.34–7.40 (2 H, m), 7.44–7.52 (1 H, m).

ESI-MS (m/z): 708.67 $[M+H]^+$.

[0133] [製造例2-1] 9H-フルオレン-9-イルメチル N-((1S)-2-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-1-((2,2-ジエトキシエチル)((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)エチル)カーバメート

[化35]



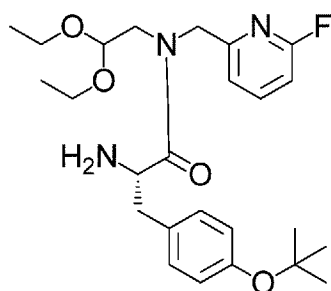
製造例1-1-1に記載の(2,2-ジエトキシエチル)((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミン(514 mg、2.12 mmol)とDMF(10 mL)の混合溶液に、室温で市販の(2S)-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイックアシッド(886 mg、2.12 mmol)、トリエチルアミン(355 μ L、2.54 mmol)、HATU(968 mg、2.54 mmol)を加え、室温で45分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食

塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝１：１ついで酢酸エチル）で精製し、標記化合物（１．３７ｇ、収率：９４％）を得た。

ESI-MS (m/z) : 684.58 [M+H]⁺.

[0134] [製造例２－２] (2S)－２－アミノ－３－（４－（*tert*－ブトキシ）フェニル）－N－（２，２－ジエトキシエチル）－N－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）プロパンアミド

[化36]

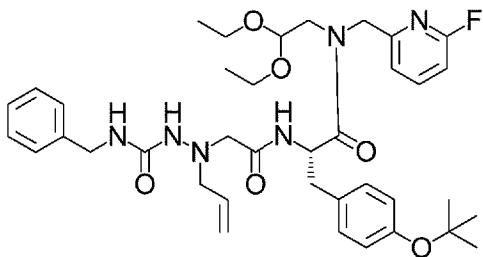


製造例２－１に記載の９H-フルオレン－９－イルメチル N－（（１S）－２－（４－（*tert*－ブトキシ）フェニル）－１－（（２，２－ジエトキシエチル）（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）カルバモイル）エチル）カーバメート（１．３７ｇ、２．００mmol）とジクロロメタン（７．０mL）の混合溶液に、室温でピペリジン（７．０mL）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（８８１mg、収率：９５％）を得た。

ESI-MS (m/z) : 462.49 [M+H]⁺.

[0135] [製造例２－３] (2S)－２－（２－（（ベンジルカルバモイル）アミノ）（プロプ－２－エン－１－イル）アミノ）アセトアミド）－３－（４－（*tert*－ブトキシ）フェニル）－N－（２，２－ジエトキシエチル）－N－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）プロパンアミド

[化37]

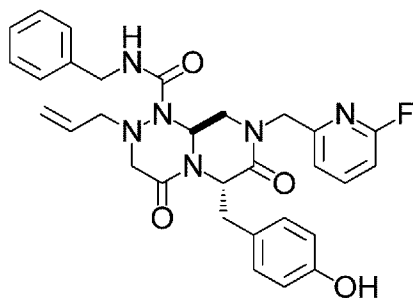


製造例 2-2 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (881 mg、1.91 mmol) と DMF (10.0 mL) の混合溶液に、国際公開第 2009 148192 号に記載の 2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセティックアシッド (503 mg、1.91 mmol)、トリエチルアミン (532 μ L、3.82 mmol) および HATU (871 mg、2.29 mmol) を室温に加え、室温で 35 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) で精製し、標記化合物 (1.22 g、収率：91%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 707.67 $[M+H]^+$.

[0136] [製造例 2-4] (6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化38]



製造例 2-3 に記載の (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (1.22 g、1.73 mmol) とギ酸 (26 mL) の混合溶液を 70℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=20：1) で精製し、標記化合物 (865 mg、収率：90%) を得た。

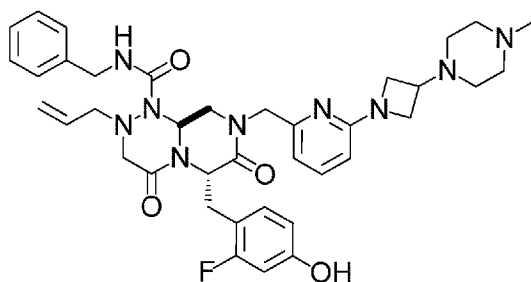
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30–3.42 (4H, m), 3.42–3.64 (3H, m), 3.81 (1H, dd, $J=10.8$ Hz, 11.2 Hz), 4.30–4.38 (1H, m), 4.40–4.48 (1H, m), 4.56–4.68 (2H, m), 5.16–5.24 (2H, m), 5.30 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 5.6 Hz), 5.35–5.44 (1H, m), 5.54–5.74 (2H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.70–6.76 (1H, m), 6.82–6.88 (1H, m), 6.96–7.03 (2H, m), 7.06–7.12 (1H, m), 7.22–7.34 (2H, m), 7.35–7.42 (2H, m), 7.74–7.83 (1H, m).

ESI-MS (m/z) : 559.41 [M+H]⁺.

[0137] [実施例3]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化39]



製造例1-1-6に記載の(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(40.0mg、0.0694mmol)とNMP(2.0mL)の混合溶液に、室温で製造例3-2に記載の1-(アゼチジン-3-イル)-4-メチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物(112mg)を加え、140℃にて12時間マイクロウェーブ照射した。室温まで冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=20：1)で精製した後、更にNHシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(26.0mg、収率：53%)を得た。

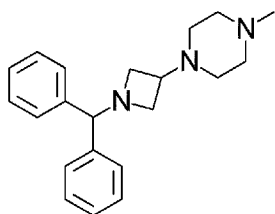
¹H-NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (

ppm) : 2.20–2.60 (11H, m), 3.10–3.25 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 3.45–3.75 (7H, m), 3.86 (1H, dd, $J=7.3$ Hz, 9.9 Hz), 4.01 (2H, dd, $J=3.5$ Hz, 6.4 Hz), 4.15–4.30 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 15.2 Hz), 4.95 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.53 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 10.8 Hz), 5.65–5.80 (1H, m), 5.85 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 8.5 Hz), 6.24 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 11.6 Hz), 6.47 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.78–6.86 (1H, m), 7.20–7.32 (3H, m), 7.34–7.47 (3H, m).

ESI-MS (m/z) : 712.57 $[M+H]^+$.

[0138] [製造例3-1] 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-4-メチルピペラジン

[化40]



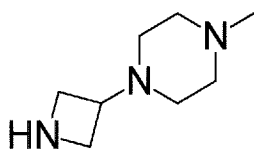
市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン (1.00 g、4.21 mmol)、THF (20 mL) および酢酸 (1.00 mL) の混合溶液に、室温でメチルピペラジン (561 μ L、5.05 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.79 g、8.42 mmol) を加え、室温で2時間1

5分撈拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。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、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル～メタノール）で精製した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物（1.21g、収率：89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.20–2.55 (11H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 2.95–3.05 (1H, m), 3.35–3.45 (2H, m), 4.41 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.23–7.30 (4H, m), 7.37–7.43 (4H, m).

ESI-MS (m/z) : 322.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0139] [製造例3-2] 1-(アゼチジン-3-イル)-4-メチルピペラジン
[化41]



製造例3-1に記載の1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-4-メチルピペラジン（1.21g、3.75mmol）とメタノール（20mL）の混合溶液に、室温で水酸化パラジウム-炭素（500mg）を加え、水素雰囲気下、室温、0.35MPa～0.40MPaで4時間45分撈拌した。反応混合物を窒素雰囲気に置換した後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物（1.00g）として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.25–2.60 (11H, m), 3.20–3.30

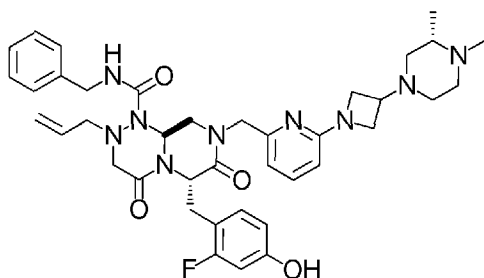
(1 H, m), 3.50–3.70 (4 H, m).

ESI-MS (m/z): 155.96 [M+H]⁺.

[0140] [実施例4]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–(3–((3S)–3,4–ジメチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)ピリジン–2–イル)メチル)–6–((2–フルオロ–4–ヒドロキシフェニル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド

[化42]



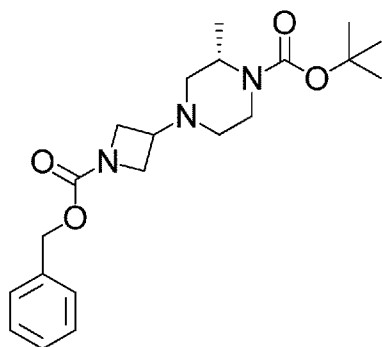
製造例1–1–6に記載の(6S, 9aS)–N–ベンジル–6–((2–フルオロ–4–ヒドロキシフェニル)メチル)–8–((6–フルオロピリジン–2–イル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド(4.00g、6.94mmol)とピリジン(100mL)の混合溶液に、室温で製造例4–3に記載の(2S)–4–(アゼチジン–3–イル)–1,2–ジメチルピペラジン(2.35g、13.9mmol)を加え、加熱還流下6時間50分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール)で精製した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=20：1)で精製し、標記化合物(2.93g、収率：58%)を得た。

¹H–NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (

ppm) : 1.03 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.76 (2H, t, $J=10.8$ Hz), 1.90–2.00 (1H, m), 2.10–2.35 (6H, m), 2.73 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.08–3.20 (2H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.50–3.62 (3H, m), 3.62–3.75 (3H, m), 3.85 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 9.9 Hz), 3.95–4.10 (2H, m), 4.18–4.26 (2H, m), 4.50 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 15.6 Hz), 4.95 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.55 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 10.6 Hz), 5.70–5.80 (1H, m), 5.84 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.4 Hz), 6.24 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 11.7 Hz), 6.47 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.8 Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.24–7.32 (1H, m), 7.34–7.46 (3H, m).
 ESI-MS (m/z) : 726.60 $[M+H]^+$.

[0141] [製造例4-1] tert-ブチル (2S)-4-(1-(ベンジルオキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化43]

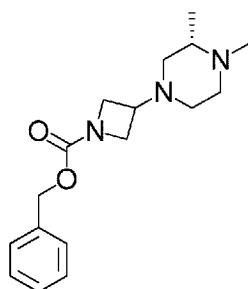


既知で市販のベンジル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (30.0 g、146 mmol)、THF (100 mL) および酢酸 (60 mL) の混合溶液に、室温で市販の tert-ブチル (2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (32.2 g、161 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (46.5 g、219 mmol) を加え、室温で1時間30分攪拌した。反応混合物に0℃で炭酸水素ナトリウム、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=5：1) で精製し、標記化合物 (36.7 g、収率：64%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 390.31 [M+H]⁺.

[0142] [製造例4-2] ベンジル 3-((3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

[化44]



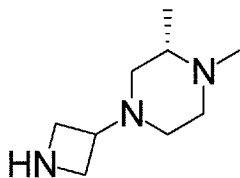
製造例4-1に記載の tert-ブチル (2S)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (36.7 g、94.2 mmol) とジクロロメタン (20 mL) の混合溶液に、室温でTFA (30 mL) を加え、室温で35分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣とTHF (100 mL) の混合溶液に、室温でホルムアルデヒド水溶液 (70.1 mL、942 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (29.9 g、141 mmol) を

加え、室温で12時間45分撹拌した。反応混合物に、室温で更にホルムアルデヒド水溶液（10.0 mL）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（17.5 g、82.6 mmol）を加え、室温で45分間撹拌した。反応混合物に0℃で炭酸水素ナトリウム及び水を加え、酢酸エチル、次いでジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝3：1）で精製し、更にNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（28.6 g、収率：定量的）を得た。

ESI-MS (m/z): 304.13 $[M+H]^+$.

[0143] [製造例4-3] (2S)-4-(アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン

[化45]



製造例4-2に記載のベンジル 3-((3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート（28.6 g、94.3 mmol）とメタノール（150 mL）の混合溶液に、室温で10%パラジウム-炭素（50%含水、10.0 g）を加え、水素雰囲気下、室温、0.35 MPa～0.40 MPaで1時間45分撹拌した。反応混合物を窒素雰囲気に置換した後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物（21.2 g、収率：定量的）を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

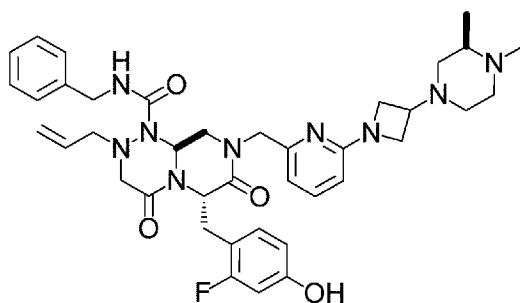
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.70–1.82 (2H, m), 2.05–2.25 (2H, m), 2.25–2.50 (4H, m), 2.58 (1H, d, $J=10.6$

H z), 2.67 (1 H, dd, J = 2.2 Hz, 10.6 Hz), 2.75–2.85 (1 H, m), 3.25–3.38 (1 H, m), 3.70–3.80 (4 H, m).

[0144] [実施例 5]

(6 S, 9 a S) – N – ベンジル – 8 – ((6 – (3 – ((3 R) – 3, 4 – ジメチルピペラジン – 1 – イル) アゼチジン – 1 – イル) ピリジン – 2 – イル) メチル) – 6 – ((2 – フルオロ – 4 – ヒドロキシフェニル) メチル) – 4, 7 – ジオキソ – 2 – (プロプ – 2 – エン – 1 – イル) – オクタヒドロ – 1 H – ピラジノ [2, 1 – c] [1, 2, 4] トリアジン – 1 – カルボキサミド

[化 46]



製造例 1 – 1 – 6 に記載の (6 S, 9 a S) – N – ベンジル – 6 – ((2 – フルオロ – 4 – ヒドロキシフェニル) メチル) – 8 – ((6 – フルオロピリジン – 2 – イル) メチル) – 4, 7 – ジオキソ – 2 – (プロプ – 2 – エン – 1 – イル) – オクタヒドロ – 1 H – ピラジノ [2, 1 – c] [1, 2, 4] トリアジン – 1 – カルボキサミド (20.0 mg、0.0347 mmol) と NMP (2.0 mL) の混合溶液に、室温で製造例 5 – 3 に記載の (2 R) – 4 – (アゼチジン – 3 – イル) – 1, 2 – ジメチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物 (59.0 mg) を加え、140℃にて12時間マイクロウェーブ照射した。室温まで冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1

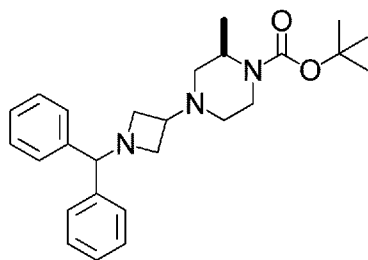
）で精製し、更にNHシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（10.8mg、収率：43%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.884 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 1.60–1.90 (1H, m), 2.13–2.25 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.33–2.42 (1H, m), 2.43–2.54 (1H, m), 2.75–2.92 (2H, m), 3.08–3.24 (2H, m), 3.25–3.35 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 3.45–3.77 (7H, m), 3.83–3.93 (1H, m), 4.00 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 4.16–4.25 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 14.4 Hz), 4.47 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 15.3 Hz), 4.95 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 5.16–5.28 (2H, m), 5.56–5.66 (1H, m), 5.66–5.80 (1H, m), 5.82–5.91 (1H, m), 6.24 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 6.47–6.56 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.76–6.81 (1H, m), 7.20–7.33 (3H, m), 7.33–7.47 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 726.71 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0145] [製造例5-1] tert-ブチル (2R)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化47]

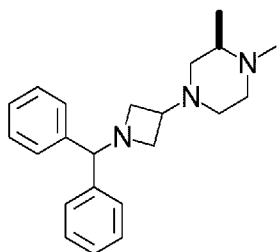


市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン(300mg、1.26mmol)、THF(6.0mL)および酢酸(500 μ L)の混合溶液に、室温で市販のtert-ブチル(2R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(304mg、1.51mmol)を加え、室温で25分間攪拌した。反応混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(536mg、2.52mmol)を加え、室温で18時間35分攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン：酢酸エチル=5：1)で精製し、標記化合物(476mg、収率：90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.77 (1H, td, $J=3.4$ Hz, 11.7 Hz), 1.96 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 11.2 Hz), 2.40 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 2.56 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 6.8 Hz), 2.83–2.95 (2H, m), 2.98–3.05 (1H, m), 3.39 (2H, dd, $J=5.6$ Hz, 6.4 Hz), 3.78 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 4.12–4.22 (1H, m), 4.38 (1H, s), 7.15–7.21 (2H, m), 7.24–7.30 (4H, m), 7.41 (4H, d, $J=7.2$ Hz).

[0146] [製造例5-2] (2R)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン

[化48]



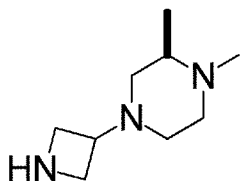
製造例5-1に記載のtert-ブチル (2R)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (476 mg、1.13 mmol) とTHF (10.0 mL) の混合溶液に、0℃で水素化アルミニウムリチウム (171 mg、4.52 mmol) を加え、加熱還流下、1時間55分撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水 (171 μL) および5 N水酸化ナトリウム水溶液 (171 μL) を加え、更に水 (513 μL) を加えた。反応混合物をセライトを用いてろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標記化合物 (342 mg、収率：90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.67 (1H, dd, $J=10.4$ Hz, 10.8 Hz), 2.00–2.10 (2H, m), 2.20–2.33 (4H, m), 2.54 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 2.63 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 2.75 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 2.87–3.00 (3H, m), 3.35–3.42 (2H, m), 4.14 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.23–7.29 (4H, m), 7.37–7.42 (4H, m).

[0147] [製造例5-3] (2R)-4-(アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメ

チルピペラジン

[化49]



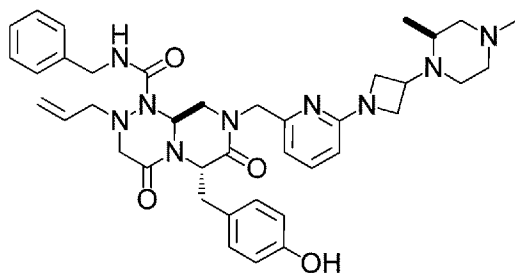
製造例5-2に記載の(2R)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン(342mg、1.02mmol)とメタノール(10mL)の混合溶液に、室温で水酸化パラジウム-炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下、室温、0.35MPa~0.40MPaで5時間攪拌した。反応混合物を窒素雰囲気に置換した後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物とベンジルベンゼンの混合物(287mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.65–1.80 (2H, m), 1.90–2.20 (2H, m), 2.25–2.35 (4H, m), 2.58 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 2.67 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 2.80 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 3.22–3.30 (1H, m), 3.60–3.75 (4H, m).

[0148] [実施例6]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化50]



製造例 2-4 に記載の (6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-1-カルボキサミド (3.68 g, 6.59 mmol) とピリジン (20 mL) の混合溶液に、室温で製造例 6-3 に記載の (2S) -1-(アゼチジン-3-イル)-2, 4-ジメチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物 (4.45 g) を加え、加熱還流下 5 時間 45 分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=20：1 ついでメタノール) で精製した後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=20：1) で精製した。得られた固体に酢酸エチル、ジエチルエーテル、ヘプタンを加え、析出している固体をろ取り、標記化合物 (3.44 g、収率：74%) を得た。

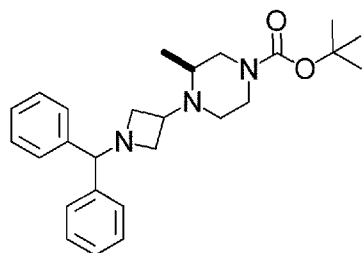
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.07 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.50-1.70 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.59 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 13.9 Hz), 3.25-3.50 (4H, m), 3.52-3.75 (6H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.10-4.26 (4H, m), 4.37 (1H, dd,

$J = 6.6 \text{ Hz}$, 15.4 Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.1 \text{ Hz}$), $5.08-5.15$ (1H, m), $5.16-5.30$ (3H, m), $5.68-5.80$ (1H, m), 6.33 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.43 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.55 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$), $7.24-7.32$ (1H, m), $7.34-7.40$ (2H, m), $7.46-7.52$ (1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.56 $[M+H]^+$.

[0149] [製造例6-1] *tert*-ブチル (3*S*)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化51]



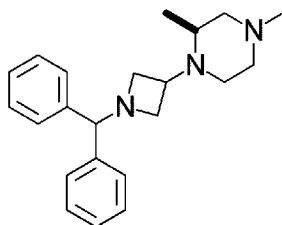
市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン (300mg、1.26mmol)、THF (6.0mL) および酢酸 (500 μ L) の混合溶液に、室温で市販の*tert*-ブチル (3*S*)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (304mg、1.51mmol) を加え、室温で1時間40分間攪拌した。反応混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (536mg、2.52mmol) を加え、室温で13時間45分攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=5：1) で精製し、標記化合物 (

493 mg、収率：93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.90–2.05 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.54 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 2.65–3.00 (4H, m), 3.08–3.23 (2H, m), 3.35–3.42 (1H, m), 3.43–3.52 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 4.37 (1H, s), 7.15–7.22 (2H, m), 7.23–7.30 (4H, m), 7.36–7.42 (4H, m).

[0150] [製造例6-2] (2S)-1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-2,4-ジメチルピペラジン

[化52]



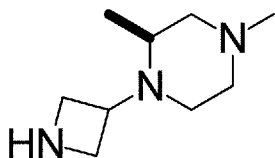
製造例6-1に記載のtert-ブチル (3S)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (493 mg、1.17 mmol) とTHF (10.0 mL) の混合溶液に、0℃で水素化アルミニウムリチウム (178 mg、4.68 mmol) を加え、加熱還流下、5時間10分撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水 (178 μL) および5N水酸化ナトリウム水溶液 (178 μL) を加え、更に水 (534 μL) を加えた。反応混合物をセライトを用いてろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標記化合物 (321 mg、収率：82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (

ppm) : 0.90 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.85–2.00 (1H, m), 2.03–2.13 (1H, m), 2.13–2.40 (5H, m), 2.52–2.70 (3H, m), 2.84 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 7.2 Hz), 2.94 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 7.2 Hz), 3.13 (1H, dt, $J=6.7$ Hz, 13.7 Hz), 3.39 (1H, td, $J=2.6$ Hz, 6.6 Hz), 3.49 (1H, td, $J=2.7$ Hz, 6.5 Hz), 4.38 (1H, s), 7.15–7.21 (2H, m), 7.23–7.30 (4H, m), 7.36–7.43 (4H, m).

[0151] [製造例6-3] (2S)-1-(アゼチジン-3-イル)-2,4-ジメチルピペラジン

[化53]



製造例6-2に記載の(2S)-1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-2,4-ジメチルピペラジン(321mg、0.957mmol)とメタノール(7.0mL)の混合溶液に、室温で水酸化パラジウム-炭素(150mg)を加え、水素雰囲気下、室温、0.35MPa～0.40MPaで5時間攪拌した。反応混合物を窒素雰囲気に置換した後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物とベンジルベンゼンの混合物(263mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

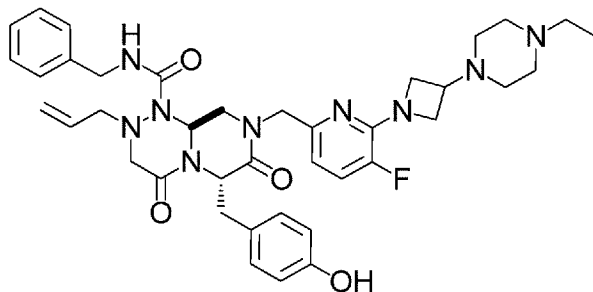
ESI-MS (m/z) : 170.00 $[M+H]^+$.

[0152] [実施例7]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イ

ル)メチル)－6－((4－ヒドロキシフェニル)メチル)－4,7－ジオキソ－2－(プロプ－2－エン－1－イル)－オクタヒドロ－1H－ピラジノ[2,1－c][1,2,4]トリアジン－1－カルボキサミド

[化54]



製造例2－4と同様の手法を用い、製造例7－5に記載の(2S)－2－(2－((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ－2－エン－1－イル)アミノ)アセトアミド)－3－(4－(tert－ブトキシ)フェニル)－N－(2,2－ジエトキシエチル)－N－((6－(3－(4－エチルピペラジーン－1－イル)アゼチジン－1－イル)－5－フルオロピリジン－2－イル)メチル)プロパンアミド(131mg、0.150mmol)から標記化合物(39.0mg、収率：36%)を得た。

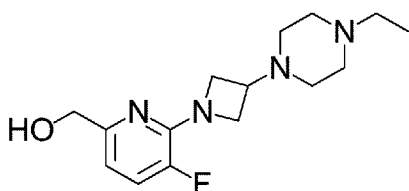
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.00 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.25–2.72 (10H, m), 3.14 (1H, dd, $J=5.1$ Hz, 13.7 Hz), 3.17–3.25 (1H, m), 3.40–3.70 (9H, m), 3.80–3.89 (2H, m), 4.08 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 11.1 Hz), 4.18 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 15.3 Hz), 4.39–4.48 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.00–5.56 (1H, m), 5.15–5.29 (3H, m), 5.67–5.79 (1H, m), 6.46–6.61 (4H, m), 6.67 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 7.8 Hz), 6.69–6.75 (1H, m), 7.12 (1H,

d d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 11.8 Hz), $7.18 - 7.42$
(5 H, m).

ESI-MS (m/z): 726.53 $[M+H]^+$.

[0153] [製造例 7-1] (6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール

[化55]

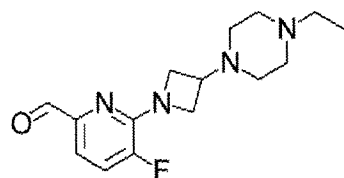


市販の(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(200 mg、1.24 mmol)とNMP(2.00 mL)の混合溶液に、室温で製造例1-3-2に記載の1-(アゼチジン-3-イル)-4-エチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物(627 mg)とDBU(565 mg、3.71 mmol)を加え、180℃にて8時間マイクロウェーブ照射した。室温まで冷却した後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘプタン=1：4ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物の粗体(402 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (3 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.37–2.66 (10 H, m), 3.26–3.36 (1 H, m), 4.00–4.08 (2 H, m), 4.18–4.29 (2 H, m), 4.56 (2 H, s), 6.39–6.50 (1 H, m), 7.05–7.18 (1 H, m).

[0154] [製造例 7-2] 6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド

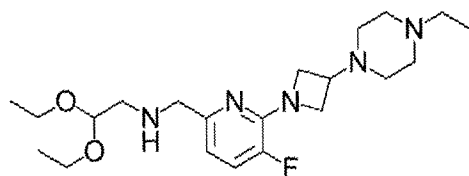
[化56]



製造例 7-1 に記載の (6- (3- (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) メタノールの粗体 (402 mg) とジクロロメタン (10.0 mL) の混合溶液に、室温でデス-マーチン パーヨージナン (787 mg、1.86 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物の粗体 (362 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0155] [製造例 7-3] (2, 2-ジエトキシエチル) ((6- (3- (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) アミン

[化57]



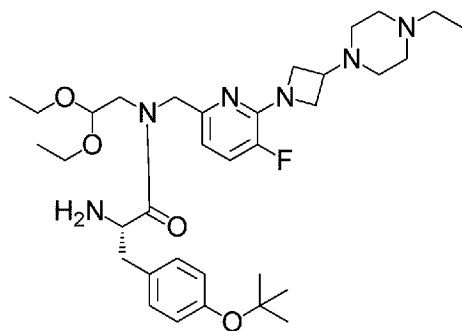
製造例 1-1-1 と同様の手法を用い、製造例 7-2 に記載の 6- (3- (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒドの粗体 (362 mg) から標記化合物 (271 mg、収率: 53%) を得た。

ESI-MS (m/z): 410.28 [M+H]⁺.

[0156] [製造例 7-4] (2S)-2-アミノ-3- (4- (tert-ブトキシ) フェニル) -N- (2, 2-ジエトキシエチル) -N- ((6- (3- (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) -5-フルオロ

ピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド

[化58]

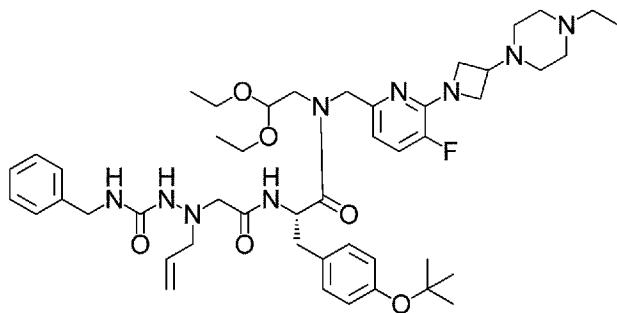


製造例 2-1 および製造例 2-2 と同様の手法を用い、製造例 7-3 に記載の (2, 2-ジエトキシエチル) ((6-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) アミン (90.0 mg、0.220 mmol) から標記化合物 (118 mg、収率：86%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 629.59 [M+H]⁺.

[0157] [製造例 7-5] (2S)-2-((2-((ベンジルカルバモイル) アミノ) (プロプ-2-エン-1-イル) アミノ) アセトアミド)-3-((4-(tert-ブトキシ) フェニル)-N-((2, 2-ジエトキシエチル)-N-((6-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド

[化59]



製造例 2-3 と同様の手法を用い、製造例 7-4 に記載の (2S)-2-アミノ-3-((4-(tert-ブトキシ) フェニル)-N-((2, 2-ジエトキシエチル)-N-((6-((3-((4-エチルピペラジン-1-イル

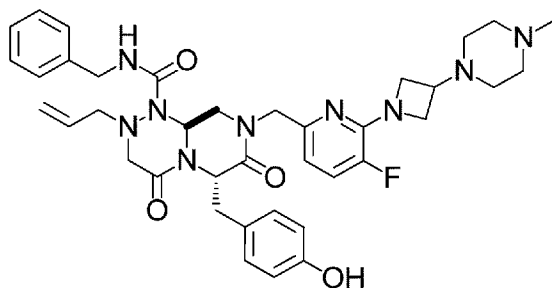
) アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド(118mg、0.188mmol)から標記化合物(131mg、収率:79%)を得た。

ESI-MS (m/z): 874.81 [M+H]⁺.

[0158] [実施例8]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化60]

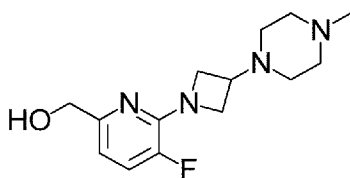


製造例2-4と同様の手法を用い、製造例8-5に記載の(2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジオキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド(134mg、0.156mmol)から標記化合物(65.0mg、収率:57%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.29-2.78 (8H, m), 3.14 (1H, dd, J=5.0 Hz, 13.8 Hz), 3.18-3.25 (1H, m), 3.38-3.70 (9H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.08 (1H, dd,

$J = 4.3 \text{ Hz}$, 11.3 Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 15.7 Hz), $4.35-4.46$ (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 13.9 \text{ Hz}$), $4.99-5.06$ (1H, m), $5.14-5.29$ (3H, m), $5.66-5.79$ (1H, m), $6.47-6.53$ (2H, m), $6.55-6.61$ (2H, m), $6.64-6.74$ (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 11.9 Hz), $7.18-7.23$ (2H, m), $7.28-7.42$ (3H, m).
ESI-MS (m/z): 712.60 $[M+H]^+$.

[0159] [製造例 8-1] (5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノール
[化61]

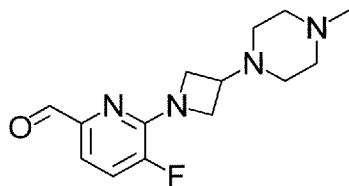


製造例 7-1 と同様の手法を用い、市販の (6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (200mg、1.24mmol) と製造例 3-2 に記載の 1-(アゼチジン-3-イル)-4-メチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物 (450mg) から、標記化合物 (267mg、収率：77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), $2.36-2.63$ (8H, m), 3.20 (1H, m), $3.97-4.07$ (2H, m), $4.18-4.27$ (2H, m), 4.56 (2H, m), $6.40-6.50$ (1H, m), $7.06-7.18$ (1H, m).

[0160] [製造例 8-2] 5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

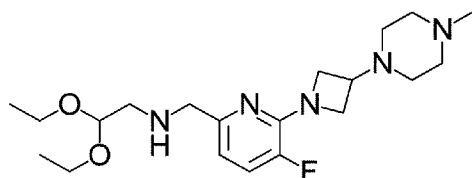
[化62]



製造例 7-2 と同様の手法を用い、製造例 8-1 に記載の（5-フルオロ-6-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メタノール（267 mg、0.952 mmol）から標記化合物の粗体（265 mg）を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0161] [製造例 8-3]（2,2-ジエトキシエチル）（（5-フルオロ-6-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル）アミン

[化63]

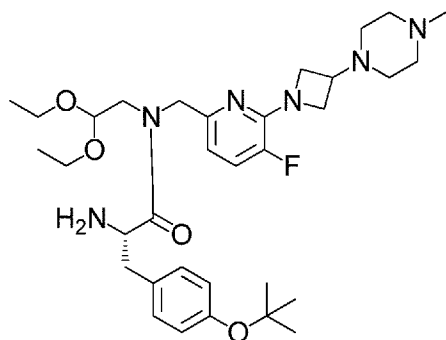


製造例 1-1-1 と同様の手法を用い、製造例 8-2 に記載の 5-フルオロ-6-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-カルバルデヒドの粗体（265 mg）から標記化合物（240 mg、収率：64%）を得た。

ESI-MS (m/z) : 396.24 [M+H]⁺.

[0162] [製造例 8-4]（2S）-2-アミノ-3-（4-（tert-ブトキシ）フェニル）-N-（2,2-ジエトキシエチル）-N-（（5-フルオロ-6-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル）プロパンアミド

[化64]

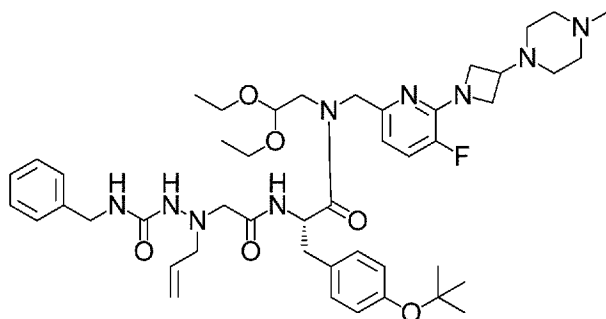


製造例 2-1 および製造例 2-2 と同様の手法を用い、製造例 8-3 に記載の (2, 2-ジエトキシエチル) ((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)アミン (80.0 mg、0.202 mmol) から標記化合物 (120 mg、収率：定量的) を得た。

ESI-MS (m/z): 615.58 $[M+H]^+$.

[0163] [製造例 8-5] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロパン-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化65]



製造例 2-3 と同様の手法を用い、製造例 8-4 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロ

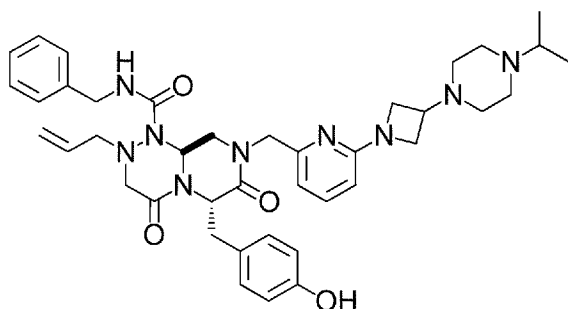
ロパンアミド（120mg、0.202mmol）から標記化合物（134mg、収率：80%）を得た。

ESI-MS (m/z) : 860.94 [M+H]⁺.

[0164] [実施例9]

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-8-((6-(3-(4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化66]



実施例2と同様の手法を用い、製造例2-4に記載の(6S, 9aS) - N-ベンジル-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(60mg、0.107mmol)と、製造例9-2に記載の1-(アゼチジン-3-イル)-4-(プロパン-2-イル)ピペラジンとベンジルベンゼンの混合物(164mg)から、標記化合物(28.5mg、収率：37%)を得た。

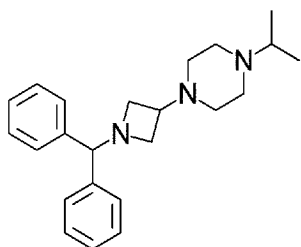
¹H-NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.94-1.01 (6H, m), 2.20-2.80 (9H, m), 3.10 (1H, dd, J=13.7 Hz, 5.1 Hz), 3.20 (1H, ddd, J=6.6 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz), 3.37-3.47 (2H, m), 3.

5.0–3.70 (5H, m), 3.79 (1H, dd, $J=9.8$ Hz, 6.6 Hz), 3.88 (1H, dd, $J=9.8$ Hz, 7.0 Hz), 3.98–4.09 (2H, m), 4.14–4.23 (2H, m), 4.43 (1H, dd, $J=15.2$ Hz, 7.0 Hz), 4.99 (1H, d, $J=13.3$ Hz), 5.05 (1H, dd, $J=10.9$ Hz, 4.3 Hz), 5.17 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 3.1 Hz), 5.20–5.23 (1H, m), 5.23–5.27 (1H, m), 5.66–5.78 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.36–6.43 (2H, m), 6.52–6.58 (2H, m), 6.69–6.77 (2H, m), 7.19–7.23 (2H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 7.2 Hz)

ESI-MS (m/z): 722.59 $[M+H]^+$.

[0165] [製造例9-1] 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-4-(プロパン-2-イル)ピペラジン

[化67]



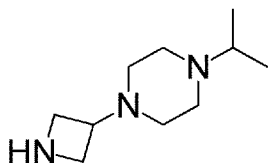
製造例1-3-1と同様の手法を用い、市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン(600mg、2.53mmol)と1-(プロパン-2-イル)ピペラジン(389mg、3.03mmol)から、標記化合物(800mg、収率:91%)を得た。

ESI-MS (m/z): 350.30 $[M+H]^+$.

[0166] [製造例9-2] 1-(アゼチジン-3-イル)-4-(プロパン-2-イル)

ル) ピペラジン

[化68]



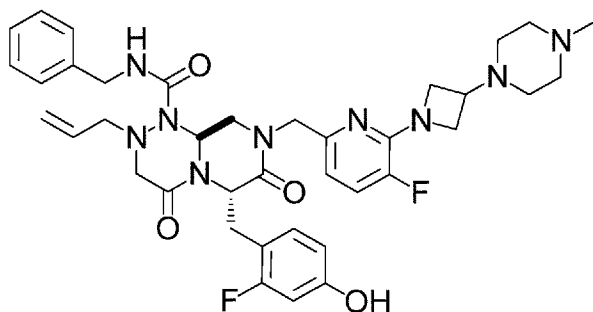
製造例 1-3-2 と同様の手法を用い、製造例 9-1 に記載の 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-4-(プロパン-2-イル)ピペラジン (550 mg、1.57 mmol) から、標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物 (680 mg) として得た。

ESI-MS (m/z) : 184.03 [M+H]⁺.

[0167] [実施例 10]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化69]



製造例 1-1-6 と同様の手法を用い、製造例 10-3 に記載の (6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)メチル)-8-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ

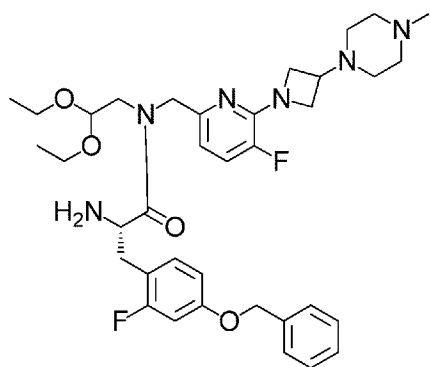
−1H−ピラジノ [2, 1−c] [1, 2, 4] トリアジン−1−カルボキサミド (52.0 mg、0.0634 mmol) から標記化合物 (15.0 mg、収率：33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.21 (3H, s), 2.22–2.76 (8H, m), 3.09–3.21 (2H, m), 3.39–3.87 (11H, m), 4.08 (1H, dd, $J=4.3$ Hz, 11.1 Hz), 4.16–4.23 (1H, m), 4.50 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 15.4 Hz), 4.91 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.19–5.29 (3H, m), 5.52 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 10.8 Hz), 5.69–5.81 (1H, m), 6.01 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, 8.2 Hz), 6.42–6.54 (2H, m), 6.61 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 7.9 Hz), 6.78–6.86 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 11.9 Hz), 7.19–7.42 (5H, m).

ESI-MS (m/z) : 730.62 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0168] [製造例10-1] (2S)−2−アミノ−3−(4−(ベンジルオキシ)−2−フルオロフェニル)−N−(2,2−ジエトキシエチル)−N−((5−フルオロ−6−(3−(4−メチルピペラジン−1−イル)アゼチジン−1−イル)ピリジン−2−イル)メチル)プロパンアミド

[化70]

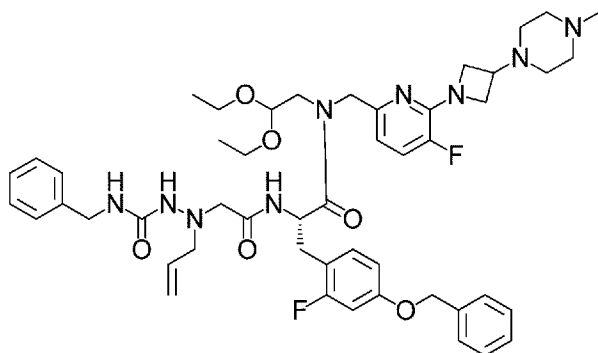


製造例 1-1-2 および製造例 1-1-3 と同様の手法を用い、製造例 8-3 に記載の (2, 2-ジエトキシエチル) ((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) アミン (160 mg、0.405 mmol) から標記化合物 (63.0 mg、収率: 24%) を得た。

ESI-MS (m/z): 667.66 [M+H]⁺.

[0169] [製造例 10-2] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル) アミノ) (プロプ-2-エン-1-イル) アミノ) アセトアミド)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド

[化71]



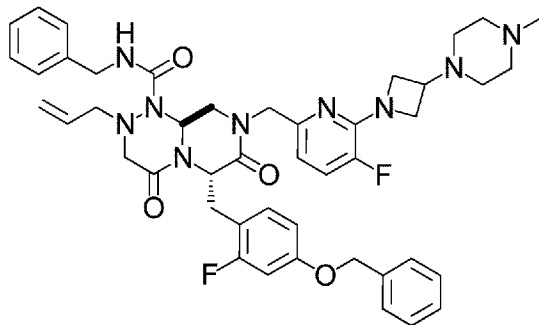
製造例 1-1-4 と同様の手法を用い、製造例 10-1 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド (63.0 mg、0.0945 mmol) から標記化合物 (58.0 mg、収率: 68%) を得た。

ESI-MS (m/z): 912.93 [M+H]⁺.

[0170] [製造例 10-3] (6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)メチル)-8-((5-フルオロ-

6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化72]



製造例1-1-5と同様の手法を用い、製造例10-2に記載の(2S)-2-(2-(2-(ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド(58.0mg、0.0634mmol)から標記化合物(52.0mg、収率：定量的)を得た。

ESI-MS (m/z) : 820.74 [M+H]⁺.

[0171] 下記実施例11～23の化合物については、下記製造例12-2-4化合物、18-3化合物および製造例19-3化合物、既出の製造例1-1-6化合物、製造例1-3-2化合物、製造例2-4化合物、製造例3-2化合物、製造例4-3化合物、製造例6-3化合物および製造例9-2化合物を、それぞれ表1の組み合わせで、実施例1記載の方法と同様の手法に基づき、合成した。

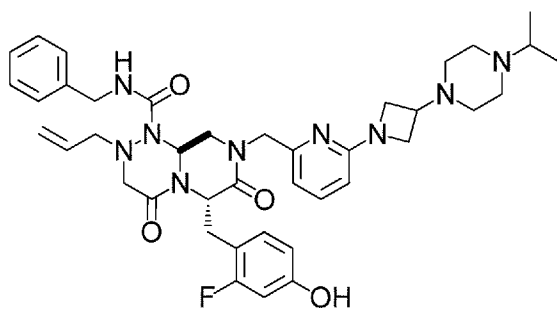
[表1]

実施例	出発物質	出発物質
1 1	製造例 1-1-6	製造例 9-2
1 2	製造例 9-2	製造例 1 2-2-4
1 3	製造例 1-3-2	製造例 1 2-2-4
1 4	製造例 3-2	製造例 1 2-2-4
1 5	製造例 1-1-6	製造例 6-3
1 6	製造例 4-3	製造例 1 2-2-4
1 7	製造例 6-3	製造例 1 2-2-4
1 8	製造例 2-4	製造例 1 8-3
1 9	製造例 2-4	製造例 1 9-3
2 0	製造例 1-1-6	製造例 1 8-3
2 1	製造例 1-1-6	製造例 1 9-3
2 2	製造例 1 2-2-4	製造例 1 8-3
2 3	製造例 1 2-2-4	製造例 1 9-3

[0172] [実施例 1 1]

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4 , 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド

[化73]



$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.97 (6H, t, $J=6.6$ Hz), 2.10

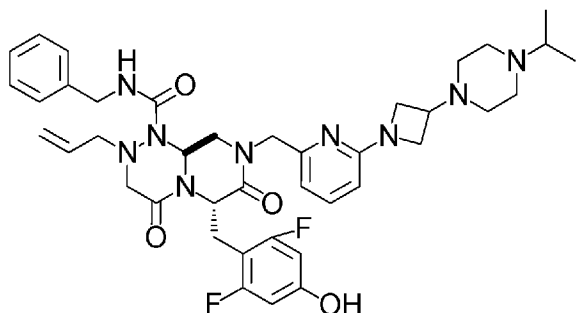
-2.80 (9H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.35-3.75 (8H, m), 3.87 (1H, dd, J=7.4, 10 Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J=15.6 Hz, 7.4 Hz), 4.95 (1H, d, J=13.3 Hz), 5.19-5.29 (3H, m), 5.52 (1H, dd, J=10.9 Hz, 3.9 Hz), 5.75 (1H, m), 5.86 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.25 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.41 (1H, dd, J=11.7 Hz, 2.3 Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.6 Hz, 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J=7.0 Hz, 5.9 Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.38 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.4 Hz, 7.2 Hz).

ESI-MS (m/z): 740.66 [M+H]⁺.

[0173] [実施例12]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-8-((6-(3-(4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化74]

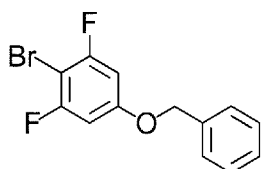


$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93–1.00 (6H, m), 2.25–2.75 (9H, m), 3.21 (1H, ddd, $J=6.5$ Hz, 6.5 Hz, 6.5 Hz), 3.27–3.42 (3H, m), 3.50–3.86 (6H, m), 3.88–4.03 (3H, m), 4.03–4.13 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J=15.6$ Hz, 5.5 Hz), 4.55 (1H, dd, $J=15.4$ Hz, 7.2 Hz), 4.87 (1H, m), 5.13–5.28 (2H, m), 5.31 (1H, dd, $J=4.5$ Hz, 4.5 Hz), 5.74 (1H, m), 5.89 (1H, m), 6.05 (2H, d, $J=10.2$ Hz), 6.20 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=6.2$ Hz, 6.2 Hz), 7.22–7.32 (3H, m), 7.32–7.44 (3H, m)

ESI-MS (m/z): 758.67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0174] [製造例12-1-1] 5-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン

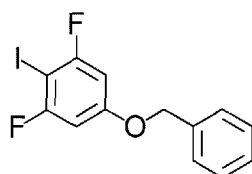
[化75]



製造例 1-2-4 と同様の手法を用い、市販の 4-ブロモ-3, 5-ジフルオロフェノール (1.00 g、4.79 mmol) から標記化合物の粗体 (2.68 g) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0175] [製造例 12-1-2] 5-(ベンジルオキシ)-1, 3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン

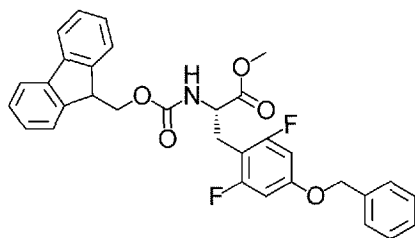
[化76]



製造例 1-2-5 と同様の手法を用い、製造例 12-1-1 に記載の 5-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-1, 3-ジフルオロベンゼン (1.43 g) から標記化合物の粗体 (1.66 g) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0176] [製造例 12-1-3] メチル (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート

[化77]

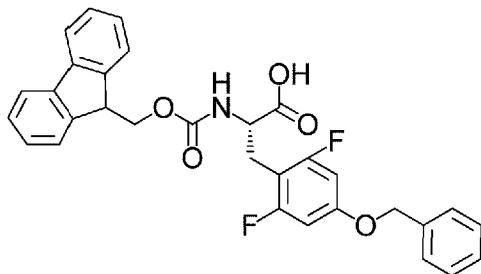


製造例 1-2-6 と同様の手法を用い、製造例 12-1-2 に記載の 5-(ベンジルオキシ)-1, 3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン (844 mg、2.44 mmol) と製造例 1-2-3 に記載の メチル (2R)-2-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (1.15 g、2.22 mmol) から、標記化合物 (264 mg、収率：22%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 545.2 [M+H]⁺.

[0177] [製造例 12-1-4] (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイック アシッド

[化78]

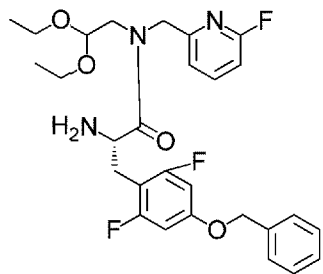


製造例 1-2-7と同様の手法を用い、製造例 12-1-3に記載のメチル (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート (264 mg、0.486 mmol) から標記化合物 (80.0 mg、収率：31%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 531.3 [M+H]⁺.

[0178] [製造例 12-2-1] (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化79]



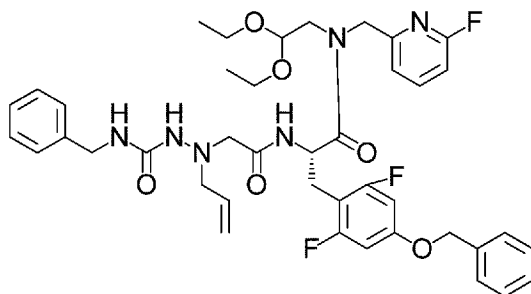
製造例 1-1-2、製造例 1-1-3と同様の手法を用い、製造例 1-1-1に記載の (2,2-ジエトキシエチル)-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミン (821 mg、3.39 mmol) と製造例 12-1-4に記載の (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフル

オロフェニル) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル) アミノ) プロパノイック アシッド (1.67 g、3.39 mmol) から標記化合物 (1.64 g、収率: 91%) を得た。

ESI-MS (m/z): 532.46 [M+H]⁺.

[0179] [製造例 12-2-2] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル) アミノ) (プロプ-2-エン-1-イル) アミノ) アセトアミド)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド

[化80]

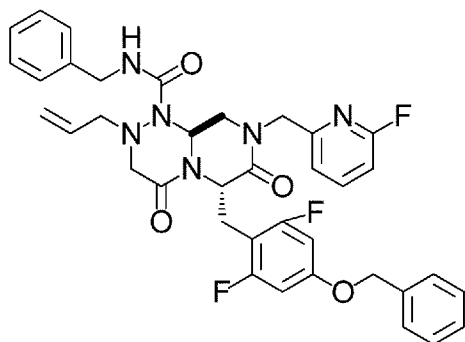


製造例 1-1-4 と同様の手法を用い、製造例 12-2-1 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド (1.64 g、3.08 mmol) から標記化合物 (1.51 g、収率: 63%) を得た。

ESI-MS (m/z): 777.61 [M+H]⁺.

[0180] [製造例 12-2-3] (6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル) メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル) メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2,1-c] [1,2,4] トリアジン-1-カルボキサミド

[化81]



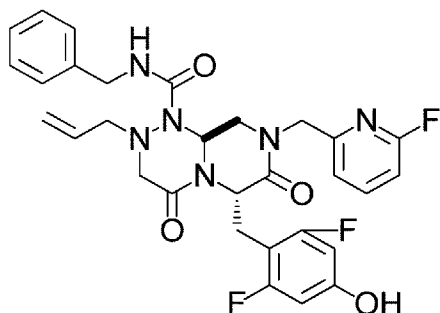
製造例 1-1-5 と同様の手法を用い、製造例 12-2-2 に記載の (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (1.51 g、1.95 mmol) から、標記化合物 (1.08 g、収率：81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.20–3.30 (2H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 3.51–3.60 (2H, m), 3.61–3.69 (1H, m), 3.93 (1H, dd, $J=11.2$ Hz, 11.6 Hz), 4.36–4.56 (3H, m), 4.76 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.94 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 5.17–5.26 (2H, m), 5.45 (1H, dd, $J=4.9$ Hz, 9.0 Hz), 5.64–5.76 (1H, m), 6.16 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 11.0 Hz), 6.45 (2H, d, $J=9.5$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.0 Hz), 6.85 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.2 Hz), 7.20 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 7.5 Hz), 7.24–7.33 (3H, m), 7.33–7.42 (7H, m), 7.77 (1H,

dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 8.0 Hz).

[0181] [製造例 12-2-4] (6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化82]



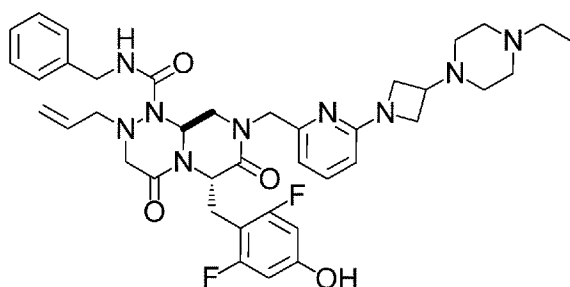
製造例 1-1-6 と同様の手法を用い、製造例 12-2-3 に記載の (6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド (1.08 g、1.58 mmol) から、標記化合物 (755 mg、収率：80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.20–3.30 (1H, m), 3.40–3.70 (5H, m), 3.97 (1H, dd, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 12.0 Hz), 4.35–4.55 (3H, m), 4.84 (1H, d, $J = 14.9 \text{ Hz}$), 5.18–5.28 (2H, m), 5.45 (1H, dd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 9.0 Hz), 5.65–5.75 (1H, m), 6.14–6.26 (3H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 6.4 Hz), 6.82–6.88 (1H, m), 7.18–7.24 (1H, m),

7.24–7.34 (3H, m), 7.34–7.42 (2H, m),
7.76–7.90 (2H, m).

[0182] [実施例13]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–6–((2,6–ジフルオロ–4–ヒドロキシフェニル)メチル)–8–((6–(3–(4–エチルピペラジーン–1–イル)アゼチジン–1–イル)ピリジン–2–イル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド
[化83]

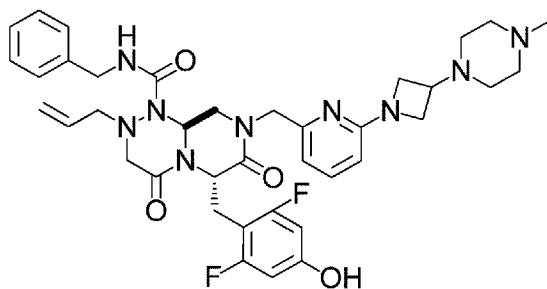


$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.25–2.70 (10H, m), 3.18–3.28 (1H, m), 3.35–3.50 (3H, m), 3.50–3.80 (6H, m), 3.85–3.92 (1H, m), 3.92–4.05 (2H, m), 4.18–4.28 (2H, m), 4.54 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 15.9 Hz), 5.01 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.70–5.80 (2H, m), 6.00 (2H, d, $J=9.5$ Hz), 6.22 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=5.2$ Hz, 7.2 Hz), 7.20–7.32 (3H, m), 7.34–7.46 (3H, m).

ESI–MS (m/z): 744.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0183] [実施例 14]

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-メチルピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド
[化84]



$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.18–2.30 (5H, m), 2.30–2.60 (6H, m), 3.18–3.25 (1H, m), 3.30–3.45 (3H, m), 3.50–3.80 (6H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 3.95–4.03 (2H, m), 4.18–4.28 (2H, m), 4.51 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 15.9 Hz), 5.06 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.70–5.80 (2H, m), 6.00 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 6.22 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.4 Hz), 7.20–7.32 (3H, m), 7.34–7.46 (3H, m).

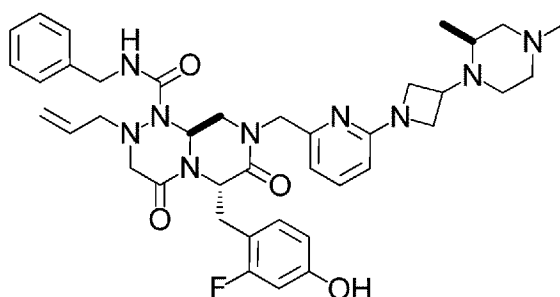
ESI-MS (m/z): 730.62 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0184] [実施例 15]

(6S, 9aS) - N-ベンジル-8-((6-(3-((2S)-2,4

ージメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6- ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド

[化85]



$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.95–2.10 (2H, m), 2.10–2.35 (5H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 3.10–3.20 (1H, m), 3.30–3.50 (3H, m), 3.50–3.75 (8H, m), 3.88 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 9.6 Hz), 4.05 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 6.8 Hz), 4.13 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 7.2 Hz), 4.18–4.25 (2H, m), 4.49 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 15.7 Hz), 4.94 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.18–5.30 (3H, m), 5.56 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 10.4 Hz), 5.70–5.80 (1H, m), 5.90 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.2 Hz), 6.27 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.40–6.48 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 7.2 Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.24–7.32 (1H, m)

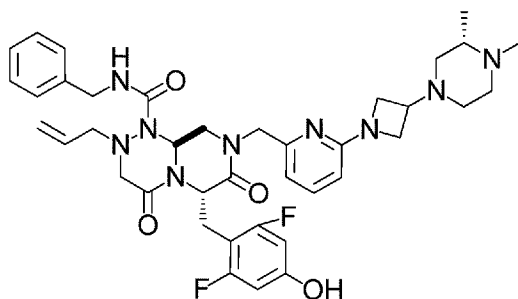
, 7.38 (2H, dd, J=7.2 Hz, 8.0 Hz),
7.45 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 726.67 [M+H]⁺.

[0185] [実施例16]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化86]



¹H-NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.04 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.60–1.85 (2H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.15–2.30 (6H, m), 2.74 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.10–3.20 (1H, m), 3.35–3.50 (3H, m), 3.50–3.80 (6H, m), 3.89 (1H, dd, J=7.1 Hz, 10.1 Hz), 3.98 (2H, dd, J=3.1 Hz, 6.4 Hz), 4.24 (2H, dd, J=4.6 Hz, 14.8 Hz), 4.52 (1H, dd, J=7.1 Hz, 16.3 Hz), 5.00 (1H, d, J=13.9 Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.75–5.81 (2H, m), 5.99 (2H, d, J=9.5 Hz),

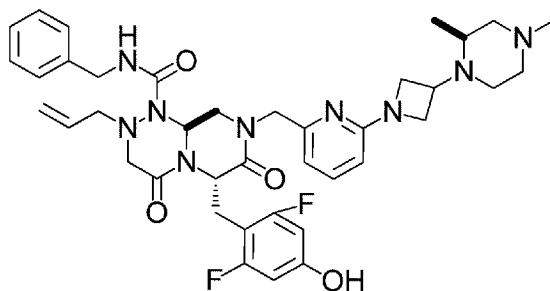
6.22 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.4 Hz), 7.20–7.32 (3H, m), 7.34–7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 744.69 $[M+H]^+$.

[0186] [実施例17]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((2S)-2,4-ジメチルピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化87]



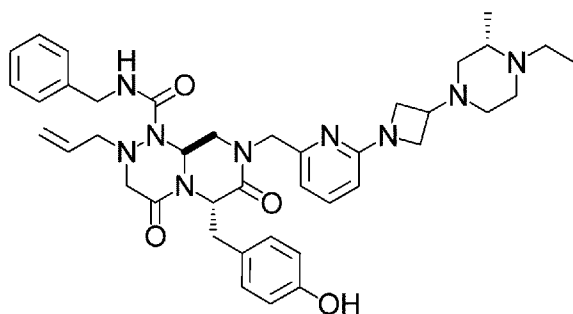
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.50–1.90 (2H, m), 1.93–2.05 (1H, m), 2.10–2.25 (5H, m), 2.50–2.65 (2H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.50–3.78 (6H, m), 3.91 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 9.7 Hz), 4.02–4.12 (2H, m), 4.18–4.30 (2H, m), 4.52 (1H, dd, $J=7.3$ Hz, 15.7 Hz), 5.00 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.70–5.81 (2H, m), 6.03 (2H,

d, $J=9.5$ Hz), 6.25 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 6.4 Hz), 7.20–7.32 (3H, m), 7.34–7.48 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 744.65 $[M+H]^+$.

[0187] [実施例18]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–(3–((3S)–4–エチル–3–メチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)ピリジン–2–イル)メチル)–6–((4–ヒドロキシフェニル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド
[化88]



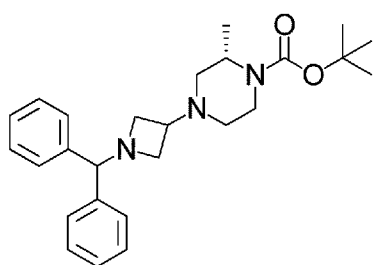
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.948 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.70–2.00 (2H, m), 2.27–2.60 (4H, m), 2.70–2.90 (2H, m), 3.05–3.22 (2H, m), 3.30–3.70 (8H, m), 3.70–3.90 (2H, m), 4.00–4.10 (2H, m), 4.19 (2H, d, $J=10.4$ Hz), 4.35–4.50 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.03–5.12 (1H, m), 5.13–5.30 (3H, m), 5.68–5.80 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.39 (2H, d, $J=8.0$

H z), 6.56 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.14–7.32 (3H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.44–7.50 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 722.72 $[M+H]^+$.

[0188] [製造例18-1] *tert*-ブチル (2*S*)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化89]



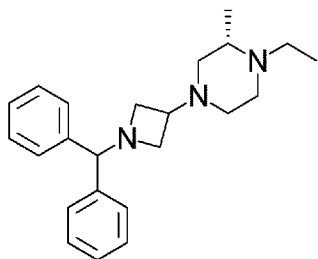
製造例6-1と同様の手法を用い、市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン (300mg、1.26mmol) と市販の*tert*-ブチル (2*S*)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (304mg、1.51mmol) から、標記化合物 (451mg、収率: 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.73–1.82 (1H, m), 1.96 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 11.0 Hz), 2.40 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 2.56 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 7.6 Hz), 2.83–2.95 (2H, m), 3.01 (1H, td, $J=3.3$ Hz, 12.8 Hz), 3.35–3.43 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 4.13–4.22 (1H, m), 4.38 (1H, s), 7.15–7.21

(2 H, m), 7.23–7.30 (4 H, m), 7.38–7.43 (4 H, m).

[0189] [製造例 18–2] (2S)–4–(1–(ジフェニルメチル)アゼチジン–3–イル)–1–エチル–2–メチルピペラジン

[化90]

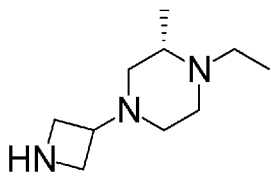


製造例 4–2 と同様の手法を用い、製造例 18–1 に記載の *tert*-ブチル (2S)–4–(1–(ジフェニルメチル)アゼチジン–3–イル)–2–メチルピペラジン–1–カルボキシレート (451 mg、1.07 mmol) とアセトアルデヒド (180 μ L、3.21 mmol) から、標記化合物 (381 mg、収率：定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95–1.05 (6H, m), 1.73 (1H, dd, $J=10.4$ Hz, 10.4 Hz), 1.98–2.10 (1H, m), 2.30–2.45 (3H, m), 2.53 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 2.64 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 2.78–2.98 (5H, m), 3.39 (2H, dd, $J=5.6$ Hz, 7.2 Hz), 4.42 (1H, s), 7.18 (2H, td, $J=0.80$ Hz, 8.0 Hz), 7.23–7.29 (4H, m), 7.64 (4H, dd, $J=1.6$ Hz, 8.0 Hz).

[0190] [製造例 18–3] (2S)–4–(アゼチジン–3–イル)–1–エチル–2–メチルピペラジン

[化91]

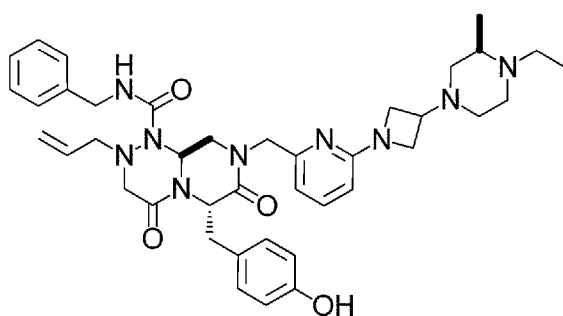


製造例 6-3 と同様の手法を用い、製造例 18-2 に記載の (2S)-4-(1-(2-methylpiperidin-3-yl)-1-ethyl-2-methylpiperidin-3-yl)-1-ethyl-2-methylpiperidin-3-ylamine (381 mg, 1.09 mmol) から標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物 (288 mg) として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0191] [実施例 19]

(6S, 9aS)-N-benzyl-8-((6-3-((3R)-4-ethyl-3-methylpiperidin-1-yl)azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl-6-((4-hydroxyphenyl)methyl)-4,7-dioxaspiro[2,1-c][1,2,4]triazin-1-carboxamide

[化92]



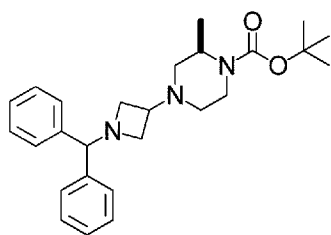
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.50-1.95 (1H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.60-2.75 (1H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.05-3.25 (3H, m), 3.35-3.48 (2H, m), 3.50-3.60 (5H, m), 3.75 (1H,

dd, $J=6.4$ Hz, 9.2 Hz), 3.89 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 9.5 Hz), 4.03 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 11.2 Hz), $4.25-4.42$ (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=13.5$ Hz), $5.15-5.30$ (4H, m), $5.65-5.78$ (1H, m), 6.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.39 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), $6.68-6.76$ (2H, m), $7.20-7.33$ (3H, m), 7.37 (2H, dd, $J=7.2$ Hz, 8.0 Hz), 7.46 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 722.68 $[M+H]^+$.

[0192] [製造例19-1] tert-ブチル (2R)-4-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化93]



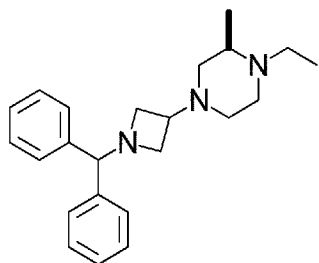
製造例6-1と同様の手法を用い、市販の1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-オン (300mg、1.26mmol) と市販のtert-ブチル (2R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (304mg、1.51mmol) から、標記化合物 (491mg、収率：92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.77 (1H, td, $J=3.5$ Hz, $11.$

6 Hz), 1.96 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 11.3 Hz), 2.40 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 2.56 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 6.8 Hz), 2.83–2.95 (2H, m), 3.01 (1H, td, $J=2.9$ Hz, 12.6 Hz), 3.35–3.45 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 4.10–4.22 (1H, m), 4.38 (1H, s), 7.18 (2H, dd, $J=7.2$ Hz, 7.2 Hz), 7.23–7.30 (4H, m), 7.41 (4H, d, $J=7.2$ Hz).

[0193] [製造例 19–2] (2R)–4–(1–(ジフェニルメチル)アゼチジン–3–イル)–1–エチル–2–メチルピペラジン

[化94]



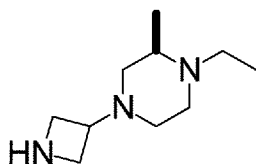
製造例 4–2 と同様の手法を用い、製造例 19–1 に記載の *tert*-ブチル (2R)–4–(1–(ジフェニルメチル)アゼチジン–3–イル)–2–メチルピペラジン–1–カルボキシレート (491 mg、1.16 mmol) とアセトアルデヒド (196 μ L、3.48 mmol) から、標記化合物 (410 mg、収率：定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.95–1.05 (6H, m), 1.73 (1H, dd, $J=10.0$ Hz, 10.4 Hz), 1.98–2.10 (1H, m), 2.28–2.48 (3H, m), 2.53 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 2.64 (1H, d, $J=10.3$

H z), 2.78–3.00 (5 H, m), 3.39 (2 H, dd, J = 5.6 Hz, 6.8 Hz), 4.42 (1 H, s), 7.18 (2 H, dd, J = 6.8 Hz, 7.2 Hz), 7.23–7.29 (4 H, m), 7.37–7.42 (4 H, m).

[0194] [製造例 19–3] (2R)–4–(アゼチジン–3–イル)–1–エチル–2–メチルピペラジン

[化95]

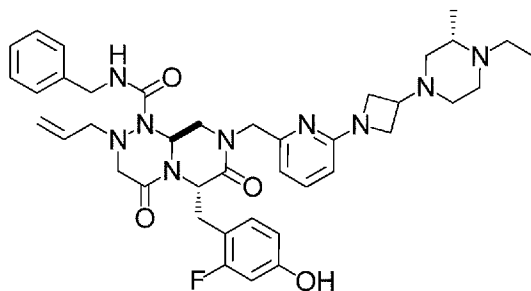


製造例 6–3 と同様の手法を用い、製造例 19–2 に記載の (2R)–4–(1–(ジフェニルメチル)アゼチジン–3–イル)–1–エチル–2–メチルピペラジン (410 mg、1.17 mmol) から、標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物 (343 mg) として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0195] [実施例 20]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–(3–((3S)–4–エチル–3–メチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)ピリジン–2–イル)メチル)–6–((2–フルオロ–4–ヒドロキシフェニル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ [2,1–c] [1,2,4] トリアジン–1–カルボキサミド

[化96]



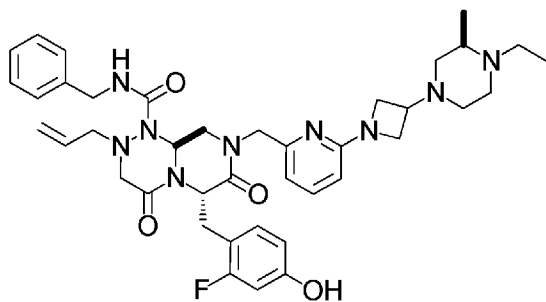
^1H -NMR Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.926 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.04 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.70–1.85 (1H, m), 1.88–1.98 (1H, m), 2.25–2.40 (3H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 2.70–2.85 (2H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 3.38–3.75 (9H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.05 (2H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 4.53 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 15.9 Hz), 4.95 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.50–5.60 (1H, m), 5.65–5.80 (1H, m), 5.80–5.90 (1H, m), 6.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 11.6 Hz), 6.47 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 8.8 Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 6.4 Hz), 7.20–7.32 (3H, m), 7.34–7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 740.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0196] [実施例21]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化97]



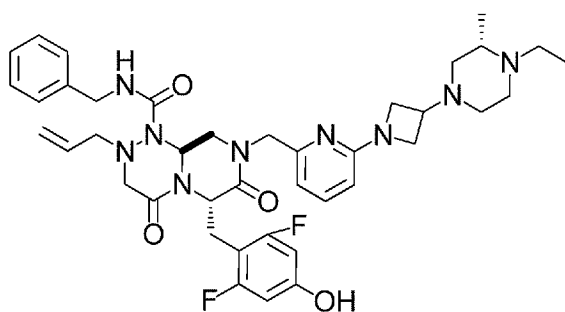
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J=8.0$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.50–1.90 (1H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.35–2.50 (2H, m), 2.60–2.70 (1H, m), 2.80–2.95 (3H, m), 3.10–3.30 (3H, m), 3.35–3.75 (8H, m), 3.88 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 10.1 Hz), 4.00 (2H, dd, $J=3.8$ Hz, 6.4 Hz), 4.21 (1H, dd, $J=4.4$ Hz, 11.0 Hz), 4.32 (1H, dd, $J=5.3$ Hz, 15.2 Hz), 4.47 (1H, dd, $J=6.6$ Hz, 15.4 Hz), 4.95 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.62 (1H, dd, $J=3.5$ Hz, 7.5 Hz), 5.65–5.80 (1H, m), 5.85–5.90 (1H, m), 6.24 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 11.5 Hz), 6.51 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 8.8 Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.4 Hz), 7.22–7.32 (3H, m), 7.37 (2H, dd, $J=6.8$ Hz, 7.2 Hz), 7.43 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 8.0 Hz).

ESI-MS (m/z): 740.66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0197] [実施例 22]

(6S, 9aS) - N - ベンジル - 6 - ((2, 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((6 - (3 - ((3S) - 4 - エチル - 3 - メチルピペラジニン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド

[化98]



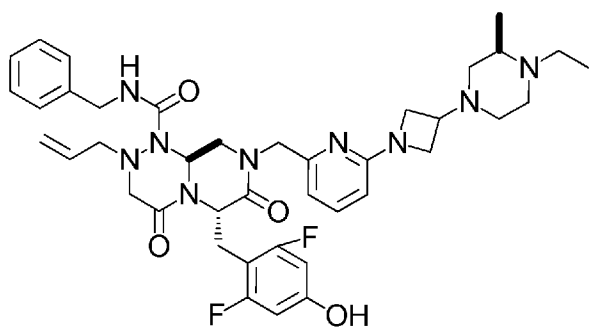
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.70–2.10 (2H, m), 2.25–2.40 (3H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 2.70–2.85 (2H, m), 3.15–3.30 (1H, m), 3.30–3.82 (11H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 3.95–4.05 (2H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 4.55 (1H, dd, $J=7.0$ Hz, 15.4 Hz), 5.00 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.20–5.30 (3H, m), 5.70–5.82 (2H, m), 6.00 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 6.22 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.8 Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.35–7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z) : 758.76 [M+H]⁺.

[0198] [実施例23]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化99]



¹H-NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.893 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.02 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.50-1.90 (1H, m), 2.15-2.40 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.30-3.80 (10H, m), 3.90-4.02 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J=4.2 Hz, 11.2 Hz), 4.32 (1H, dd, J=5.8 Hz, 15.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J=6.8 Hz, 14.8 Hz), 4.99 (1H, d, J=13.9 Hz), 5.20-5.30 (3H, m), 5.66-5.84 (2H, m), 6.02 (2H, d, J=9.9 Hz), 6.22 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.65 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.83 (1H, dd, J=5.

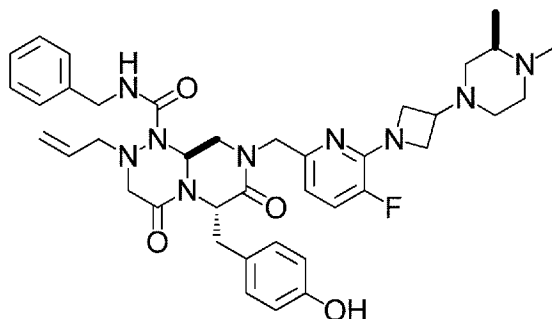
6 Hz, 6.4 Hz), 7.22–7.33 (2H, m), 7.35–7.46 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 758.72 $[M+H]^+$.

[0199] [実施例24]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–(3–((3R)–3,4–ジメチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)–5–フルオロピリジン–2–イル)メチル)–6–((4–ヒドロキシフェニル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド

[化100]



製造例2–4と同様の手法を用い、製造例24–1–6に記載の(2S)–2–(2–((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ–2–エン–1–イル)アミノ)アセトアミド–3–(4–(tert–ブトキシ)フェニル)–N–(2,2–ジエトキシエチル)–N–((6–(3–((3R)–3,4–ジメチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)–5–フルオロピリジン–2–イル)メチル)プロパンアミド(241mg、0.276mmol)から標記化合物(47.0mg、収率:24%)を得た。

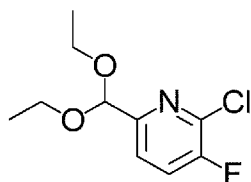
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.65–1.76 (1H, m), 2.10–2.21 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.38–2.56 (2H, m), 2.77–2

. 91 (2 H, m), 3.12 (1 H, dd, $J=4.7$ Hz, 13.9 Hz), 3.17–3.24 (2 H, m), 3.39–3.70 (8 H, m), 3.74–3.81 (1 H, m), 3.84–3.91 (1 H, m), 4.07 (1 H, dd, $J=4.4$ Hz, 11.2 Hz), 4.26–4.44 (3 H, m), 4.94 (1 H, d, $J=13.8$ Hz), 5.17–5.27 (3 H, m), 5.64–5.77 (1 H, m), 6.47–6.53 (2 H, m), 6.59–6.66 (3 H, m), 6.69–6.74 (1 H, m), 7.11 (1 H, dd, $J=7.8$ Hz, 12.1 Hz), 7.21–7.42 (5 H, m).

ESI-MS (m/z): 726.59 $[M+H]^+$.

[0200] [製造例 24-1-1] 2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン

[化101]



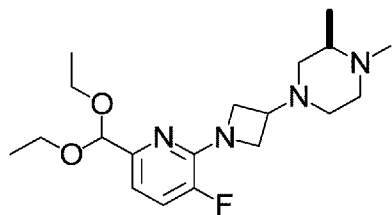
市販の6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (820 mg、5.14 mmol) とエタノール (10.0 mL) の混合溶液に、室温でトリエチルオルトホルメート (2.56 mL、15.4 mmol) とピリジニウム p-トルエンスルホネート (64.6 mg、0.257 mmol) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物の粗体 (977 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 234.91 $[M+H]^+$.

[0201] [製造例 24-1-2] (2R)-4-(1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-1,2-ジ

メチルピペラジン

[化102]

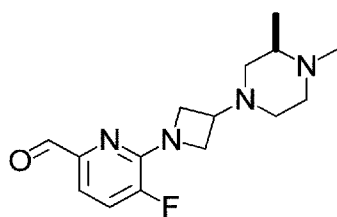


製造例 7-1 と同様の手法を用い、製造例 24-1-1 に記載の 2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン (100 mg、0.428 mmol) と製造例 24-2-3 に記載の (2R)-4-(アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジンの粗体 (229 mg) から、標記化合物の粗体 (157 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z) : 367.24 [M+H]⁺.

[0202] [製造例 24-1-3] 6-(3-((3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド

[化103]

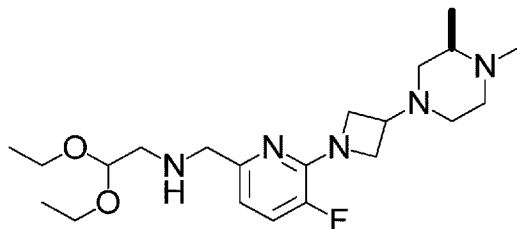


製造例 24-1-2 に記載の (2R)-4-(1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン (157 mg、0.428 mmol) に、室温で酸 (5.00 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標記化合物の粗体 (125 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z) : 293.13 [M+H]⁺.

[0203] [製造例 24-1-4] (2, 2-ジエトキシエチル) ((6-(3-((3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミン

[化104]

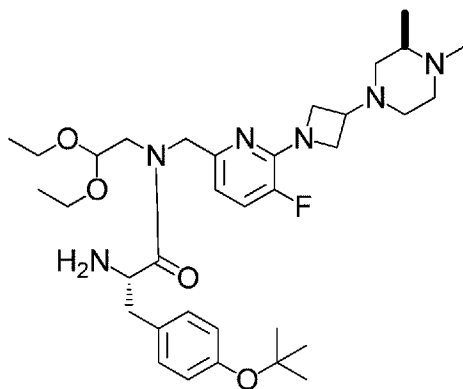


製造例 1-1-1 と同様の手法を用い、製造例 24-1-3 に記載の 6-(3-((3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒドの粗体 (125 mg) から標記化合物 (176 mg、収率：定量的) を得た。

ESI-MS (m/z) : 410.35 [M+H]⁺.

[0204] [製造例 24-1-5] (2S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-((3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化105]



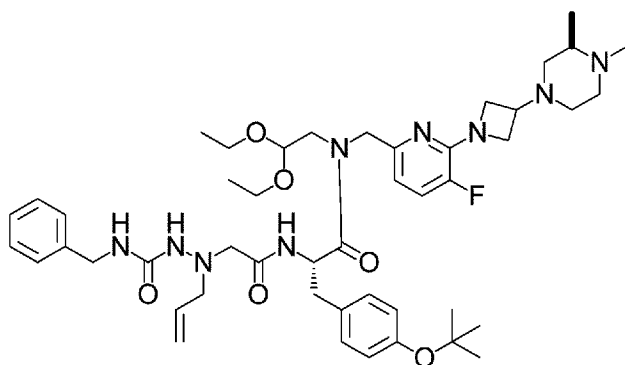
製造例 2-1 および製造例 2-2 と同様の手法を用い、製造例 24-1-4 に記載の (2, 2-ジエトキシエチル) ((6-(3-((3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ

ロピリジン-2-イル)メチル)アミン(176mg、0.430mmol)から標記化合物(206mg、収率:77%)を得た。

ESI-MS (m/z): 629.57 [M+H]⁺.

[0205] [製造例24-1-6] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-((3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化106]

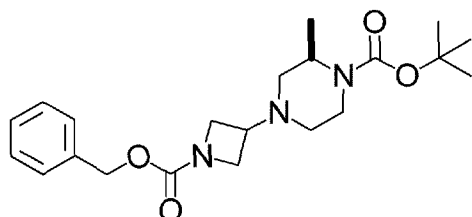


製造例2-3と同様の手法を用い、製造例24-1-5に記載の(2S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-((3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド(206mg、0.328mmol)から標記化合物(241mg、収率:82%)を得た。

ESI-MS (m/z): 874.84 [M+H]⁺.

[0206] [製造例24-2-1] tert-ブチル (2R)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化107]

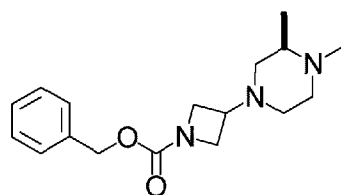


製造例 4-1 と同様の手法を用い、市販の *tert*-ブチル (2*R*)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (451 mg、2.25 mmol) とベンジル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.88 mmol) から、標記化合物 (610 mg、収率：83%) を得た。

ESI-MS (m/z): 390.35 $[M+H]^+$.

[0207] [製造例 24-2-2] ベンジル 3-((3*R*)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

[化108]

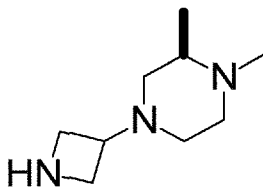


製造例 4-2 と同様の手法を用い、製造例 24-2-1 に記載の *tert*-ブチル (2*R*)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (660 mg、1.70 mmol) から標記化合物 (423 mg、収率：82%) を得た。

ESI-MS (m/z): 304.18 $[M+H]^+$.

[0208] [製造例 24-2-3] (2*R*)-4-(アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン

[化109]



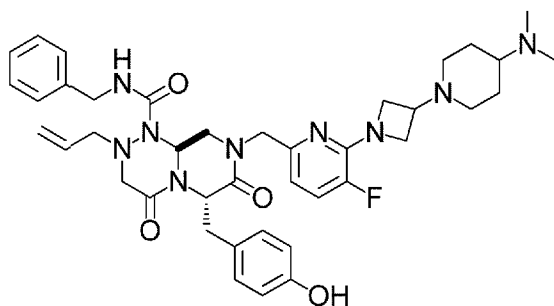
製造例 4-3 と同様の手法を用い、製造例 24-2-2 に記載のベンジル 3-((3R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (423 mg、1.39 mmol) から標記化合物の粗体 (236 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z) : 169.83 [M+H]⁺.

[0209] [参考例 1]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-((3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化110]



製造例 2-4 と同様の手法を用い、製造例 25-7 に記載の (2S)-2-((2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-((3-(4-(ジ

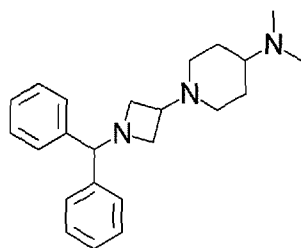
メチルアミノ) ピペリジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) -5-フル
オロピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド (200 mg、0.22
5 mmol) から、標記化合物 (37.1 mg、収率: 22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60–2.00 (6H, m), 2.08–2.18 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.95 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 3.09–3.22 (2H, m), 3.35–3.71 (8H, m), 3.86 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J=4.1$ Hz, 11.1 Hz), 4.20 (1H, dd, $J=5.3$ Hz, 15.2 Hz), 4.27–4.47 (3H, m), 4.90–5.02 (2H, m), 5.12–5.33 (3H, m), 5.64–5.79 (1H, m), 6.45–6.62 (4H, m), 6.63–6.73 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 11.4 Hz), 7.19–7.44 (5H, m), 9.82 (1H, br s).

ESI-MS (m/z): 740.70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0210] [製造例 25-1] 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン

[化111]

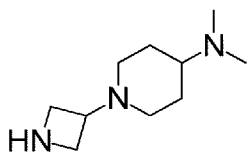


製造例 1-3-1 と同様の手法を用い、市販の N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン (640 mg、5.00 mmol) から標記化合物 (1.30 g、収率: 89%) を得た。

ESI-MS (m/z): 350.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0211] [製造例 25-2] 1-(アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン

[化112]

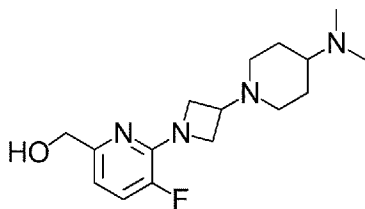


製造例 1-3-2と同様の手法を用い、製造例 25-1に記載の 1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン (1.30 g、3.71 mmol) から、標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物 (1.24 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.46–1.60 (2H, m), 1.73–1.87 (4H, m), 2.07–2.22 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.77–2.87 (2H, m), 3.12–3.21 (1H, m), 3.50–3.58 (2H, m), 3.59–3.66 (2H, m).

[0212] [製造例 25-3] (6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール

[化113]



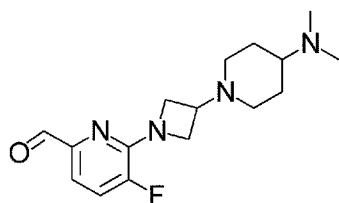
実施例 1と同様の手法を用い、市販の (6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (200 mg、1.24 mmol) と製造例 25-2に記載の 1-(アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミンとベンジルベンゼンの混合物 (650 mg) から、標記化合物

(240 mg、収率：63%)を得た。

ESI-MS (m/z) : 309.11 [M+H]⁺.

[0213] [製造例25-4] 6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド

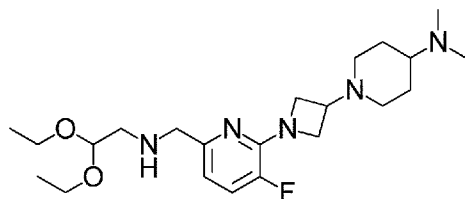
[化114]



製造例25-3に記載の(6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(240 mg、0.779 mmol)とジクロロメタン(6.00 mL)の混合溶液に、0℃でデスーマーチン パーヨージナン(400 mg)を加え1.5時間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を止め、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(320 mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

[0214] [製造例25-5] 1-(1-(6-(2,2-ジエトキシエチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン

[化115]



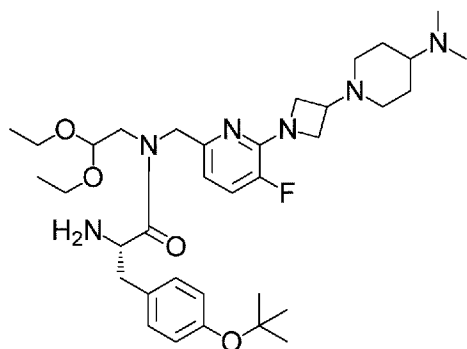
製造例1-1-1と同様の手法を用い、製造例25-4に記載の6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド(320 mg、1.04 mmol)と2,2-ジエトキシエチルアミン(0.5 mL)の混合溶液に、0℃でデスーマーチン パーヨージナン(400 mg)を加え1.5時間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を止め、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(320 mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

mol) と市販の 2, 2-ジエトキシエタン-1-アミン (170 mg、1.28 mmol) から、標記化合物 (230 mg、収率: 54%) を得た。

ESI-MS (m/z): 424.42 [M+H]⁺.

[0215] [製造例 25-6] (2S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化116]

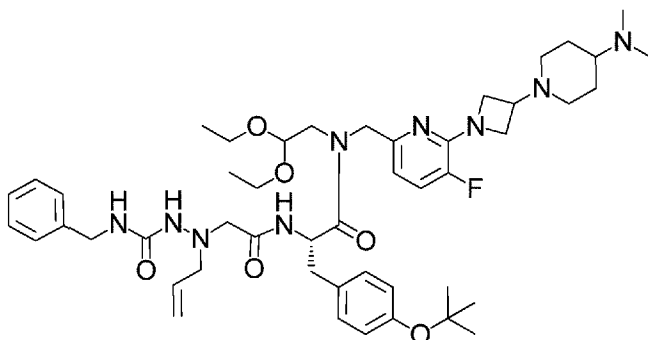


製造例 2-1、製造例 2-2 と同様の手法を用い (ただし、縮合剤は HATU ではなく HBTU を用いた)、製造例 25-5 に記載の 1-(1-(6-((2, 2-ジエトキシエチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン (230 mg、0.542 mmol) から、標記化合物 (250 mg、収率: 72%) を得た。

ESI-MS (m/z): 643.64 [M+H]⁺.

[0216] [製造例 25-7] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2, 2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化117]



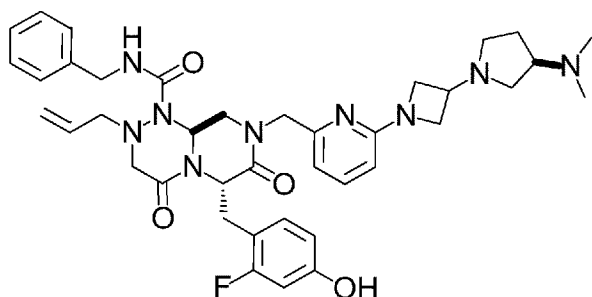
製造例 1-1-4 と同様の手法を用い、製造例 25-6 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (250mg、0.389mmol) から、標記化合物 (290mg、収率：84%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 888.99 [M+H]⁺.

[0217] [参考例 2]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化118]



実施例 1 と同様の手法を用い、製造例 1-1-6 に記載の (6S, 9aS)

) -N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(30.0mg、0.0520mmol)と製造例26-2に記載の(3R)-1-(アゼチジン-3-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(88.0mg、0.260mmol)から、標記化合物(5.90mg、収率:16%)を得た。

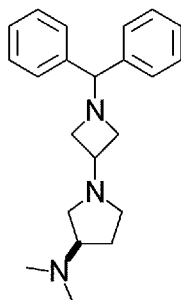
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.56-1.69 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.27-2.36 (1H, m), 2.71-2.87 (2H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.48-3.60 (3H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.01-4.07 (1H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.37-4.50 (1H, m), 4.93-5.01 (1H, m), 5.17-5.24 (2H, m), 5.24-5.28 (1H, m), 5.38-5.47 (1H, m), 5.65-5.80 (2H, m), 5.86-5.93 (1H, m), 6.22-6.25 (1H, m), 6.37-6.39 (1H, m), 6.44-6.48 (1H, m), 6.68-6.72 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 726.59 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0218] [製造例26-1] (3R)-1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン

－３－イル）－N， N－ジメチルピロリジン－３－アミン

[化119]

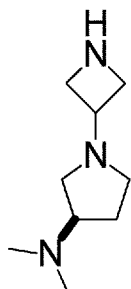


製造例 1－3－1 と同様の手法を用い、市販の 1－（ジフェニルメチル）アゼチジン－3－オン（500mg、2.11mmol）と市販の（3R）－（＋）－3－（ジメチルアミノ）－ピロリジン（289mg、2.53mmol）から、標記化合物（458mg、収率：65%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.63–1.74 (1H, m), 1.91–2.03 (1H, m), 2.09–2.15 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.27–2.37 (1H, m), 2.66–2.76 (2H, m), 2.79–2.83 (1H, m), 2.92–2.96 (2H, m), 3.06–3.13 (1H, m), 3.33–3.38 (2H, m), 4.40 (1H, s), 7.15–7.20 (2H, m), 7.24–7.29 (4H, m), 7.38–7.42 (4H, m).

[0219] [製造例 26－2] (3R)－1－（アゼチジン－3－イル）－N，N－ジメチルピロリジン－3－アミン

[化120]



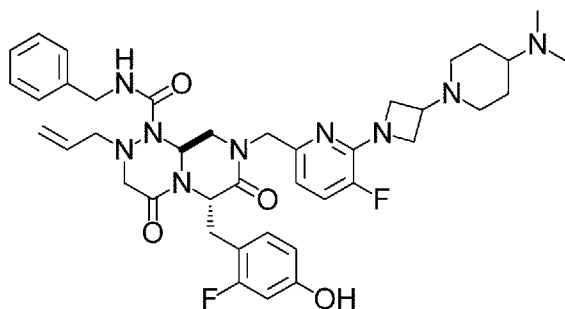
製造例 1-3-2 と同様の手法を用い、製造例 26-1 に記載の (3R)-1-(1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン (458 mg、1.37 mmol) から、標記化合物をベンジルベンゼンとの混合物 (408 mg) として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z) : 170.0 [M+H]⁺.

[0220] [参考例 3]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化121]



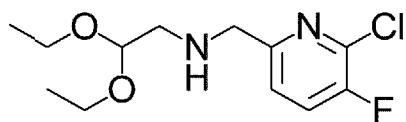
実施例 1 と同様の手法を用い、製造例 27-4 に記載の (6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド (40.0 mg、0.0655 mmol) と、製造例 25-2 に記載の 1-(アゼチジン-3-イル)-N, N-ジメチルピペリジン-4-アミン (40.0 mg、0.0655 mmol) から標記化合物 (19.0 mg、収率：39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.21–2.16 (7H, m), 2.20 (6H, s), 2.88–2.98 (1H, m), 3.09–3.20 (1H, m), 3.35–3.78 (10H, m), 3.81–3.89 (1H, m), 4.09 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 11.2 Hz), 4.16–4.31 (2H, m), 4.34–4.42 (1H, m), 4.52 (1H, dd, $J=7.4$ Hz, 15.6 Hz), 4.91 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.19–5.29 (3H, m), 5.45–5.53 (1H, m), 5.67–5.81 (1H, m), 6.00–6.07 (1H, m), 6.42–6.51 (2H, m), 6.62 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, 7.8 Hz), 6.77–6.83 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 11.9 Hz), 7.23–7.43 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 758.67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0221] [製造例27-1] ((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル) (2,2-ジエトキシエチル)アミン

[化122]

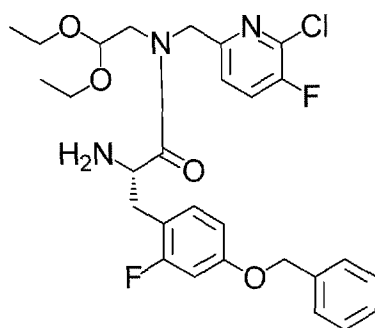


製造例1-1-1と同様の手法を用い、市販の6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (198mg) から標記化合物 (233mg、収率: 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.22 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.75 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 3.47–3.61 (2H, m), 3.64–3.77 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.63 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.32 (1H, dd,

$J = 3.3 \text{ Hz}, 8.2 \text{ Hz}), 7.40 - 7.49 (1 \text{ H}, m)$.

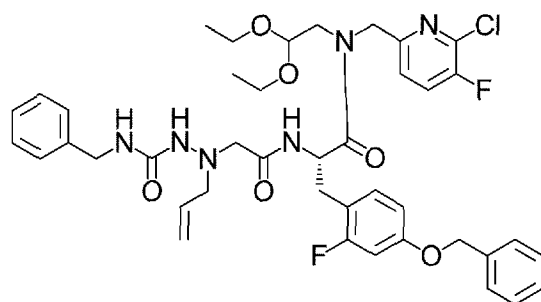
[0222] [製造例 27-2] (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)プロパンアミド
[化123]



製造例 1-1-2 および製造例 1-1-3 と同様の手法を用い、製造例 27-1 記載の ((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)(2,2-ジエトキシエチル)アミン (233 mg、0.842 mmol) から標記化合物 (445 mg、収率：97%) を得た。

ESI-MS (m/z): 548.38 $[M+H]^+$.

[0223] [製造例 27-3] (2S)-2-(2-(2-(ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)プロパンアミド
[化124]

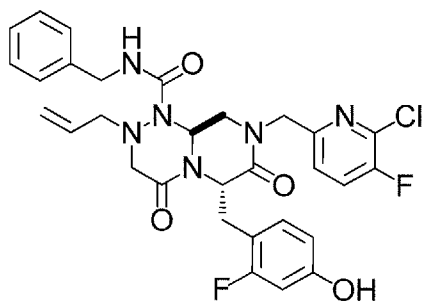


製造例 1-1-4 と同様の手法を用い、製造例 27-2 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)プロパンアミド (445 mg、0.812 mmol) から標記化合物 (579 mg、収率：90%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 793.62 [M+H]⁺.

[0224] [製造例 27-4] (6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2,1-c] [1,2,4] トリアジン-1-カルボキサミド

[化125]



製造例 1-1-5 および製造例 1-1-6 と同様の手法を用い、製造例 27-3 に記載の (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)プロパンアミド (579 mg、0.730 mmol) から標記化合物 (288 mg、収率：65%) を得た。

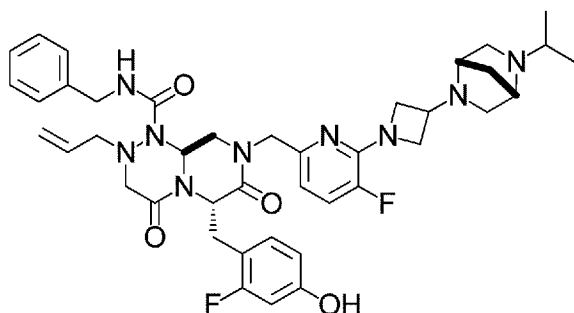
ESI-MS (m/z) : 611.34 [M+H]⁺.

[0225] [参考例 4]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((5-フルオロ-6-(3-((1S, 4S)

－５－（プロパン－２－イル）－２，５－ジアザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－イル）アゼチジン－１－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－４，７－ジオキソ－２－（プロプ－２－エン－１－イル）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－ｃ〕〔１，２，４〕トリアジン－１－カルボキサミド

[化126]



製造例１－１－５および製造例１－１－６と同様の手法を用い、製造例２８－７に記載の（２Ｓ）－２－（２－（（ベンジルカルバモイル）アミノ）（プロプ－２－エン－１－イル）アミノ）アセトアミド）－３－（４－（ベンジルオキシ）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（２，２－ジエトキシエチル）－Ｎ－（（５－フルオロ－６－（３－（（１Ｓ，４Ｓ）－５－（プロパン－２－イル）－２，５－ジアザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－イル）アゼチジン－１－イル）ピリジン－２－イル）メチル）プロパンアミド（１１６ｍｇ）から標記化合物（１４．６ｍｇ、収率：１６％）を得た。

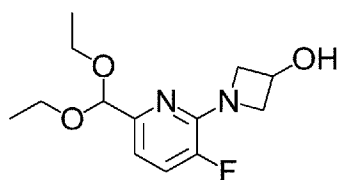
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.97 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.04 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.61–1.70 (1H, m), 1.73–1.81 (1H, m), 2.36–2.46 (1H, m), 2.59–2.83 (4H, m), 2.98–3.05 (1H, m), 3.10–3.18 (1H, m), 3.39–3.79 (10H, m), 3.82–3.90 (1H, m), 4.08 (1H, dd, $J=4.3$ Hz, 11.1 Hz), 4.13–4.21 (1H, m), 4.21–4.34 (2H, m), 4.49 (1

H, dd, $J=7.1$ Hz, 15.9 Hz), 4.91 (1H, d, $J=13.9$ Hz), $5.18-5.30$ (3H, m), 5.49 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 10.8 Hz), $5.69-5.82$ (1H, m), $6.03-6.09$ (1H, m), $6.42-6.52$ (2H, m), $6.57-6.63$ (1H, m), $6.80-6.88$ (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 11.9 Hz), $7.18-7.42$ (5H, m).

ESI-MS (m/z): 770.73 $[M+H]^+$.

[0226] [製造例 28-1] 1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール

[化127]

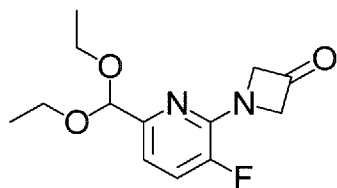


製造例 24-1-2と同様の手法を用い、製造例 24-1-1に記載の2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン (150 mg、 0.642 mmol)と市販のアゼチジン-3-オール 塩酸塩 (105 mg、 0.963 mmol)から、標記化合物 (89.0 mg、収率： 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): $1.19-1.31$ (6H, m), $3.51-3.76$ (4H, m), $3.93-4.04$ (2H, m), $4.34-4.47$ (2H, m), $4.68-4.81$ (1H, m), 5.29 (1H, s), $6.85-6.94$ (1H, m), $7.10-7.21$ (1H, m).

[0227] [製造例 28-2] 1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン

[化128]

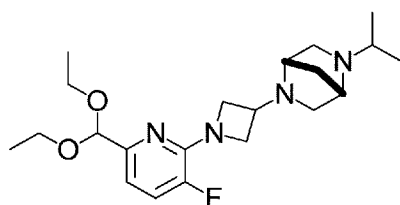


製造例 7-2 と同様の手法を用い、製造例 28-1 に記載の 1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール (214 mg、0.792 mmol) から標記化合物の粗体 (212 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20-1.32 (6H, m), 3.53-3.77 (4H, m), 4.92 (4H, d, $J=2.0$ Hz), 5.32 (1H, s), 7.01-7.09 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m).

[0228] [製造例 28-3] (1S, 4S)-2-(1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

[化129]

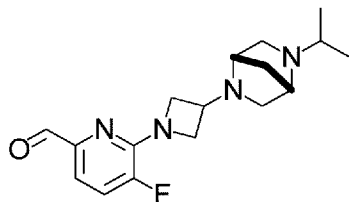


製造例 1-3-1 と同様の手法を用い、製造例 28-2 に記載の 1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン (57.6 mg、0.215 mmol) と市販の (1S, 4S)-2-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (95.0 mg、0.258 mmol) から、標記化合物 (66.0 mg、収率: 78%) を得た。

ESI-MS (m/z): 393.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0229] [製造例 28-4] 5-フルオロ-6-(3-((1*S*, 4*S*)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[化130]

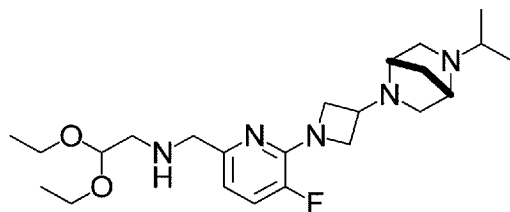


製造例 24-1-3 と同様の手法を用い、製造例 28-3 に記載の (1*S*, 4*S*)-2-(1-(6-ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (157 mg、0.428 mmol) から標記化合物の粗体 (53.5 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (*m/z*): 319.18 [M+H]⁺.

[0230] [製造例 28-5] (2,2-ジエトキシエチル)((5-フルオロ-6-(3-((1*S*, 4*S*)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)アミン

[化131]

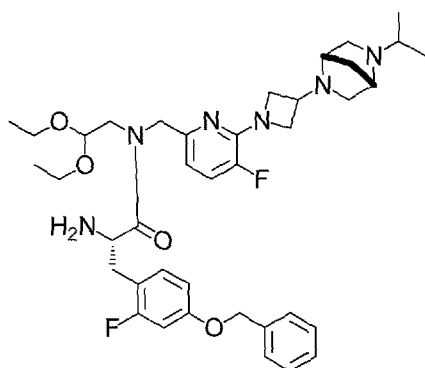


製造例 1-1-1 と同様の手法を用い、製造例 28-4 に記載の 5-フルオロ-6-(3-((1*S*, 4*S*)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒドの粗体 (53.5 mg) から標記化合物 (62.0 mg、収率: 82%) を得た。

ESI-MS (m/z): 436.39 $[M+H]^+$.

[0231] [製造例28-6] (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-((1S,4S)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化132]

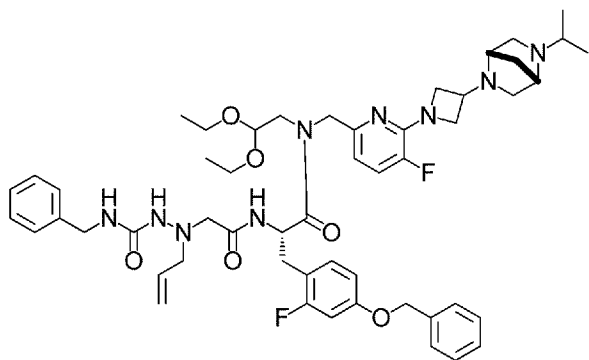


製造例1-1-2および製造例1-1-3と同様の手法を用い、製造例28-5に記載の(2,2-ジエトキシエチル)((5-フルオロ-6-(3-((1S,4S)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)アミン(62.0mg、0.142mmol)から標記化合物(84.0mg、収率:86%)を得た。

ESI-MS (m/z): 707.69 $[M+H]^+$.

[0232] [製造例28-7] (2S)-2-(2-(2-(ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロパン-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-((1S,4S)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化133]



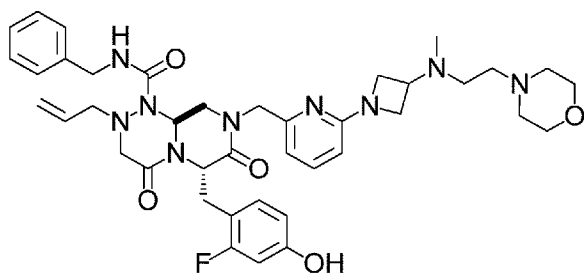
製造例 1-1-4 と同様の手法を用い、製造例 28-6 に記載の (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((5-フルオロ-6-(3-((1S,4S)-5-(プロパン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (84.0 mg、0.119 mmol) から標記化合物 (116 mg、収率：定量的) を得た。

ESI-MS (m/z) : 952.95 [M+H]⁺.

[0233] [参考例 5]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化134]



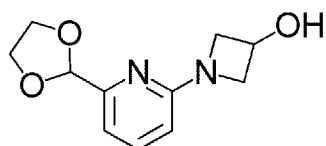
製造例 1-1-5 および製造例 1-1-6 と同様の手法を用い、製造例 29-7 に記載の (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド (110 mg、0.117 mmol) から標記化合物 (35.0 mg、収率：39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 2.37-2.52 (6H, m), 2.54-2.71 (2H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.48-3.77 (1H, m), 3.87-3.95 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 4.43 (1H, dd, $J=6.7$ Hz, 15.3 Hz), 4.97 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.18-5.28 (3H, m), 5.39 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 10.6 Hz), 5.66-5.78 (1H, m), 5.93 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 8.4 Hz), 6.25 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.33-6.39 (1H, m), 6.40-6.47 (1H, m), 6.68-6.77 (2H, m), 7.21-7.47 (6H, m).

ESI-MS (m/z): 756.62 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0234] [製造例 29-1] 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール

[化135]

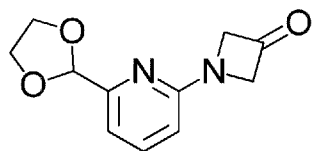


製造例 24-1-2 と同様の手法を用い、市販の 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6-フルオロピリジン (200 mg、1.18 mmol) と市販のアゼチジン-3-オール 塩酸塩 (194 mg、1.77 mmol) から、標記化合物 (263 mg、収率：定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83-3.91 (2H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 4.26-4.35 (2H, m), 4.70-4.83 (1H, m), 5.72 (1H, s), 6.24-6.31 (1H, m), 6.80-6.89 (1H, m), 7.42-7.53 (1H, m).

[0235] [製造例 29-2] 1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン

[化136]

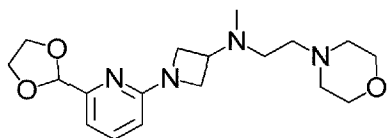


製造例 7-2 と同様の手法を用い、製造例 29-1 に記載の 1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール (263 mg、1.18 mmol) から標記化合物の粗体 (261 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.99-4.23 (4H, m), 4.82 (4H, s), 5.75 (1H, s), 6.47-6.57 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m).

[0236] [製造例 29-3] 1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アゼチジン-3-アミン

[化137]

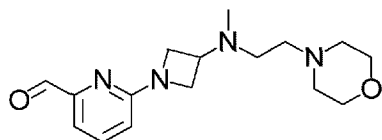


製造例 1-3-1 と同様の手法を用い、製造例 29-2 に記載の 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン (130 mg、0.590 mmol) と市販のメチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミン (176 mg、0.767 mmol) から、標記化合物 (157 mg、収率：76%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 349.22 [M+H]⁺.

[0237] [製造例 29-4] 6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[化138]



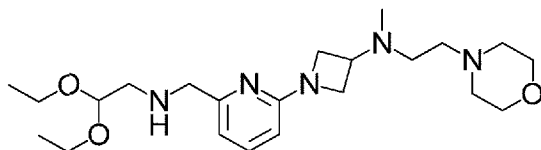
製造例 29-3 に記載の 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アゼチジン-3-アミン (157 mg、0.451 mmol) とアセトニトリル (5.00 mL)、水 (0.500 mL) の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (386 mg、2.03 mmol) を加え、100℃にて5時間撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物の粗体 (122 mg) を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z) : 305.19 [M+H]⁺.

[0238] [製造例 29-5] 1-(6-((2,2-ジエトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-N-(2-(モルホリン-4

ーイル) エチル) アゼチジン-3-アミン

[化139]

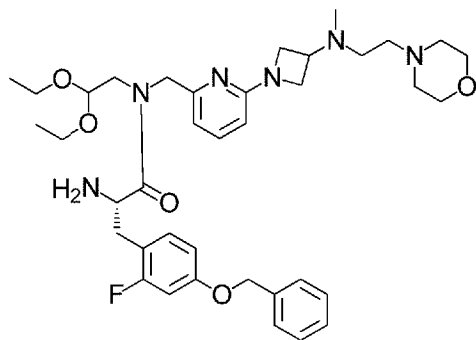


製造例1-1-1と同様の手法を用い、製造例29-4に記載の6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒドの粗体(122mg)から標記化合物(55.0mg、収率:33%)を得た。

ESI-MS (m/z): 422.40 [M+H]⁺.

[0239] [製造例29-6] (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-(6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化140]



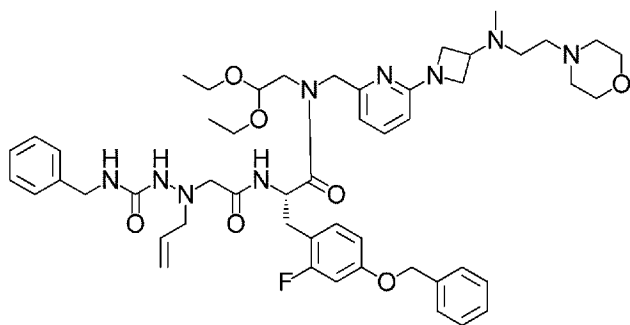
製造例1-1-2および製造例1-1-3と同様の手法を用い、製造例29-5に記載の1-(6-((2,2-ジエトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アゼチジン-3-アミン(55.0mg、0.130mmol)から標記化合物(94.0mg、収率:定量的)を得た。

ESI-MS (m/z): 693.62 [M+H]⁺.

[0240] [製造例29-7] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)ア

ミノ) (プロプ-2-エン-1-イル) アミノ) アセトアミド) -3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化141]



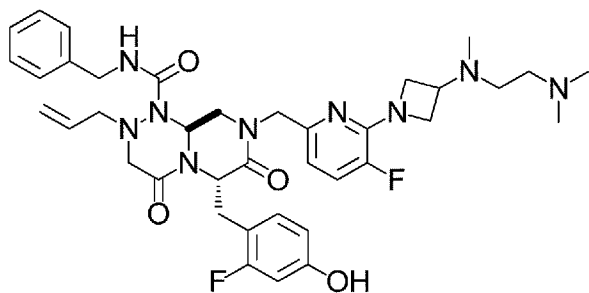
製造例1-1-4と同様の手法を用い、製造例29-6に記載の(2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-((6-(3-(メチル(2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド(94.0mg)から標記化合物(110mg、収率:92%)を得た。

ESI-MS (m/z): 938.84 [M+H]⁺.

[0241] [参考例6]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

[化142]



製造例 27-4 と同様の手法を用い、製造例 30-5 に記載の (2S) - 2 - (2 - ((ベンジルカルバモイル) アミノ) (プロプ-2-エン-1-イル) アミノ) アセトアミド) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2-フルオロフェニル) - N - (2, 2-ジエトキシエチル) - N - ((6 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) アゼチジン-1-イル) - 5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) プロパンアミド (263 mg、0.288 mmol) から標記化合物 (59.0 mg、収率：28%) を得た。

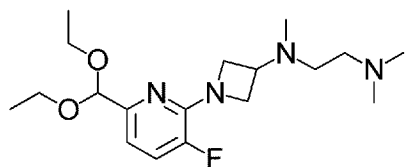
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.24-2.44 (2H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 3.15-3.72 (10H, m), 3.76-3.93 (2H, m), 4.07-4.31 (3H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 5.15-5.28 (3H, m), 5.34-5.42 (1H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.09-6.17 (1H, m), 6.36-6.45 (1H, m), 6.48-6.56 (1H, m), 6.59-6.74 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 11.7 Hz), 7.20-7.43 (5H, m).

ESI-MS (m/z): 732.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0242] [製造例 30-1] 1 - (6 - (ジエトキシメチル) - 3-フルオロピリジ

ン-2-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン

[化143]

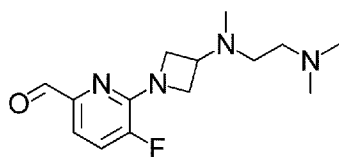


製造例1-3-1と同様の手法を用い、製造例28-2に記載の1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン(180mg、0.671mmol)と市販の(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミン(103mg、1.01mmol)から、標記化合物(128mg、収率:54%)を得た。

ESI-MS (m/z): 355.27 [M+H]⁺.

[0243] [製造例30-2] 6-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド

[化144]

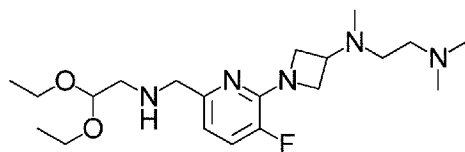


製造例24-1-3と同様の手法を用い、製造例30-1に記載の1-(6-(ジエトキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン(128mg、0.361mmol)から標記化合物の粗体(101mg)を得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 281.11 [M+H]⁺.

[0244] [製造例30-3] 1-(6-((2,2-ジエトキシエチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン

[化145]

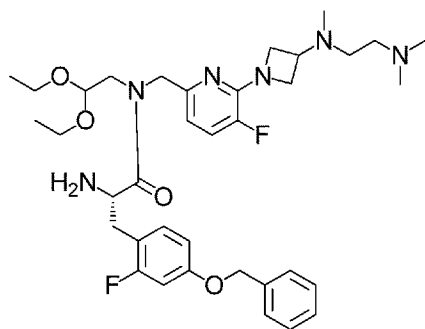


製造例 1-1-1 と同様の手法を用い、製造例 30-2 に記載の 6-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒドの粗体 (101 mg) から標記化合物 (125 mg、収率：87%) を得た。

ESI-MS (m/z) : 398.33 [M+H]⁺.

[0245] [製造例 30-4] (2S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-N-(6-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド

[化146]



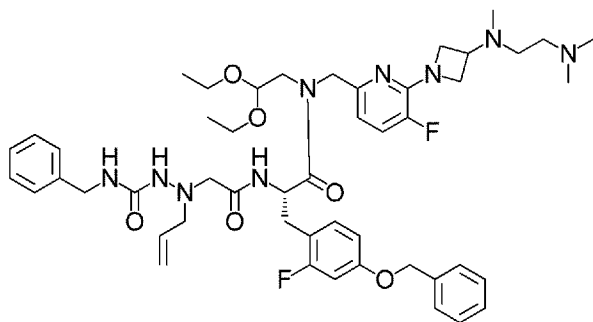
製造例 1-1-2 および製造例 1-1-3 と同様の手法を用い、製造例 30-3 に記載の 1-(6-((2,2-ジエトキシエチル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアゼチジン-3-アミン (125 mg、0.314 mmol) から標記化合物 (250 mg、収率：定量的) を得た。

ESI-MS (m/z) : 669.64 [M+H]⁺.

[0246] [製造例 30-5] (2S)-2-(2-((ベンジルカルバモイル)アミノ)(プロプ-2-エン-1-イル)アミノ)アセトアミド)-3-(4

－（ベンジルオキシ）－２－フルオロフェニル）－N－（２，２－ジエトキシエチル）－N－（（６－（３－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）アゼチジン－１－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）プロパンアミド

[化147]



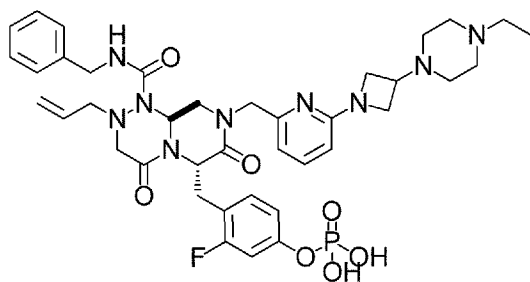
製造例１－１－４と同様の手法を用い、製造例３０－４に記載の（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－（ベンジルオキシ）－２－フルオロフェニル）－N－（２，２－ジエトキシエチル）－N－（（６－（３－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）アゼチジン－１－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）プロパンアミド（２５０ｍｇ）から標記化合物（２６３ｍｇ、収率：９４％）を得た。

ESI-MS (m/z) : 914.82 [M+H]⁺.

[0247] [実施例２５]

４－（（（６Ｓ，９ａＳ）－１－（ベンジルカルバモイル）－８－（（６－（３－（４－エチルピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）ピリジン－２－イル）メチル）－４，７－ジオキソ－２－（プロプ－２－エン－１－イル）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ〔２，１－c〕〔１，２，４〕トリアジン－６－イル）メチル）－３－フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェート

[化148]



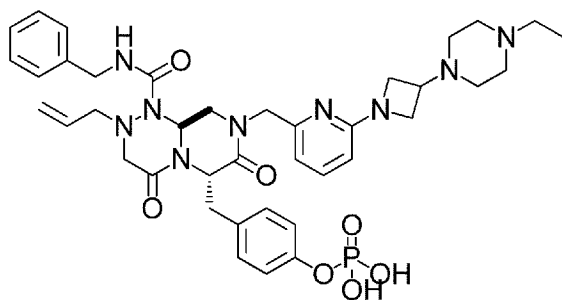
オキシ塩化リン（257 μ L、2.76 mmol）とTHF（10.0 mL）の混合溶液に、窒素雰囲気下 -15°C 以下にて、実施例1に記載の（6S, 9aS）-N-ベンジル-8-（（6-（3-（4-エチルピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-6-（（2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）メチル）-4,7-ジオキソ-2-（プロプ-2-エン-1-イル）-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド（1.00 g、1.38 mmol）、トリエチルアミン（768 μ L、5.52 mmol）、THF（10.0 mL）の混合溶液を10分かけて滴下した。反応混合物を -15°C 以下にて1時間10分撹拌した。反応混合物に、 10°C 以下で5 N水酸化ナトリウム水溶液（2.03 mL、10.1 mmol）と水（21.0 mL）の混合溶液を5分かけて滴下した。反応混合物を室温で35分撹拌した後、酢酸エチルを加え分配した。水層を酢酸エチルで更に洗浄した後、5 N塩酸を加えて中性にした。反応混合物を減圧下溶媒留去した。得られた残渣にジクロロメタン、エタノール、メタノールを加え、撹拌した後、懸濁液をセライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をODSシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水／メタノール）で精製し、標記化合物（881 mg、収率：79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.08 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.10–2.50 (4H, m), 2.55–2.68 (2H, m), 2.70–2.90 (4H, m), 3.00–3.20 (2H, m), 3

. 23–3.40 (3H, m), 3.45–3.90 (9H, m),
 4.03 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 7.6 Hz), 4.
 41 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.18–5.28 (2H,
 m), 5.30–5.44 (2H, m), 5.62–5.78 (2H,
 m), 6.14 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.51
 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 6.70–6.87 (2H,
 m), 6.95 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 9.2 Hz),
 7.14 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 7.20–7.33
 (2H, m), 7.33–7.44 (3H, m).
 ESI-MS (m/z): 806.58 $[M+H]^+$.

[0248] [実施例26]

4-((6S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジニン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジヒドロゲンフォスフェート
 [化149]



実施例25と同様の手法を用い、実施例2に記載の(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジニン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(298mg、0.421mmol)から標記

化合物 (183 mg、収率：55%) を得た。

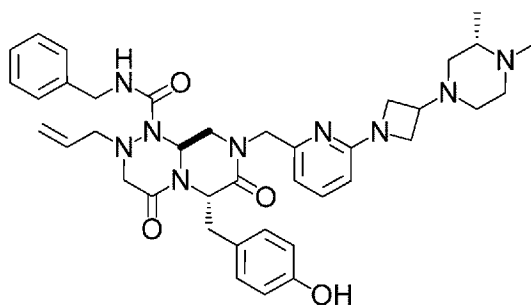
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.10 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.60–2.30 (4H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 2.80–3.15 (4H, m), 3.20–3.42 (3H, m), 3.45–3.70 (7H, m), 3.78–4.10 (5H, m), 4.28–4.45 (2H, m), 5.06–5.38 (5H, m), 5.62–5.74 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 6.0 Hz), 6.84 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16–7.32 (3H, m), 7.32–7.46 (2H, m).

ESI-MS (m/z): 788.57 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0249] [実施例 27]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–(3–((3S)–3,4–ジメチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)ピリジン–2–イル)メチル)–6–((4–ヒドロキシフェニル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド

[化150]



実施例 2 と同様の手法を用い、製造例 2–4 に記載の (6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–フルオロピリジン–2–イル)メチル)–6–

((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド (35.0 mg、0.0627 mmol) と製造例4-3に記載の (2S)-4-(アゼチジン-3-イル)-1, 2-ジメチルピペラジン (106 mg、0.314 mmol) から、標記化合物 (33.0 mg、収率: 74%) を得た。

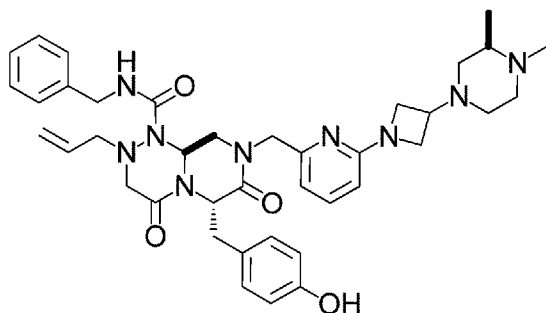
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.50–1.85 (1H, m), 1.88–2.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.25–2.50 (3H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 3.05–3.23 (2H, m), 3.28–3.38 (1H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.52–3.70 (5H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 3.82–3.90 (1H, m), 4.00–4.10 (2H, m), 4.15–4.28 (2H, m), 4.33–4.45 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 5.03–5.13 (1H, m), 5.15–5.30 (3H, m), 5.65–5.80 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.39 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.65–6.77 (2H, m), 7.16–7.25 (2H, m), 7.24–7.32 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.44–7.52 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0250] [実施例28]

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6-((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジ

オキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド
[化151]



実施例2と同様の手法を用い、製造例2-4に記載の(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド(35.0mg、0.0627mmol)と製造例24-2-3に記載の(2R)-4-(アゼチジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン(106mg、0.314mmol)から、標記化合物(23.0mg、収率:52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.60-2.00 (2H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.09 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 13.6 Hz), 3.15-3.25 (2H, m), 3.35-3.48 (2H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.03 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.15-4.22 (1H, m), 4.30-4.42 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 5.18-5.30 (3H, m), 5.13-5.30 (1H, m), 6.28 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.39 (2H, d, J

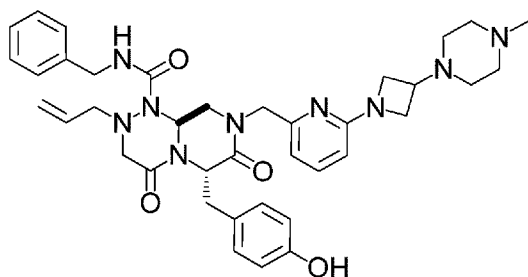
= 8.0 Hz), 6.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.72 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.20–7.28 (2H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.33–7.40 (2H, m), 7.43–7.50 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 708.70 [M+H]⁺.

[0251] [実施例29]

(6S, 9aS)–N–ベンジル–6–((4–ヒドロキシフェニル)メチル)–8–((6–(3–(4–メチルピペラジン–1–イル)アゼチジン–1–イル)ピリジン–2–イル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド

[化152]



実施例2と同様の手法を用い、製造例2–4に記載の(6S, 9aS)–N–ベンジル–8–((6–フルオロピリジン–2–イル)メチル)–6–((4–ヒドロキシフェニル)メチル)–4,7–ジオキソ–2–(プロプ–2–エン–1–イル)–オクタヒドロ–1H–ピラジノ[2,1–c][1,2,4]トリアジン–1–カルボキサミド(30.0mg、0.0537mmol)と製造例3–2に記載の1–(アゼチジン–3–イル)–4–メチルピペラジンとベンジルベンゼンの混合物(87mg)から、標記化合物(14mg、収率：38%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.30–2.65 (11H, m), 3.05–3.15 (1H, m), 3.18–3.25 (1H, m), 3.43 (2H

, d, J = 16.8 Hz), 3.48–3.72 (5H, m),
 3.78 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 10.0 Hz),
 3.87 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 9.6 Hz), 3.
 95–4.10 (2H, m), 4.15–4.25 (2H, m),
 4.39 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 15.2 Hz), 4.
 .99 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.03–5.12 (1
 H, m), 5.15–5.30 (3H, m), 5.65–5.80
 (1H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.
 39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (2H, d, J
 = 8.0 Hz), 6.67–6.79 (2H, m), 7.20 (2
 H, d, J = 6.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.2
 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 7.2 Hz, 7.2 H
 z), 7.48 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 8.0 Hz)
 .

ESI-MS (m/z): 694.64 [M+H]⁺.

[0252] (参考例7)

実施例25で得られた、4-((6S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)-3-フルオロフェニルジヒドロゲンフォスフェートをメタノールおよびイソプロパノールに溶解させ、溶媒蒸発法により晶析させ、単結晶を得た。得られた単結晶を用いてX線回折実験を行った。結晶学的データおよび構造解析結果を表2に、原子座標データを表3に示す。かかる結果より、標記化合物の絶対構造を特定した。

[0253]

[表2]

温度	100 K
波長	0.7107 Å
結晶系、空間群	斜方晶系、 $P2_12_12_1$
格子定数	$a = 12.9468(13)$ Å
	$b = 22.869(3)$ Å
	$c = 35.197(3)$ Å
体積	$10421(2)$ Å ³
Z 値、計算密度	8、1.138 g/cm ³
結晶サイズ	1.00 × 0.30 × 0.30 mm
全反射数／ユニークな反射数	98007／28649 [R (強度) = 0.0803]
完全性	80.3%
位相決定	直接法 (SHELX97)
精密化法	F^2 に関する最小自乗法
データ／パラメータ	28649／1135
適合度	1.432
R 値 (全データ)	0.1102
R 値 ($I > 2\sigma(I)$)	0.1020
フラックパラメータ	0.03 (10)
最大および最小ピーク差	1.61 および −0.61 e/Å ³

[0254]

[表3(1)]

Atom	X	y	x	Beq
P1	0.22234(6)	0.38251(4)	1.02549(2)	2.25(2)
P2	0.32512(7)	0.30387(3)	0.92569(2)	2.26(2)
F1	0.4191(3)	0.59169(11)	1.02897(8)	4.12(5)
F2	0.3083(3)	0.3996(2)	0.78853(10)	5.66(8)
O1	0.2310(3)	0.31558(11)	1.02242(7)	3.18(5)
O2	0.2399(3)	0.41207(10)	0.98840(7)	2.81(4)
O3	0.1257(3)	0.4002(2)	1.04576(8)	3.80(6)
O4	0.3191(2)	0.39571(9)	1.05376(7)	2.40(4)
O5	0.4814(4)	0.73884(13)	1.06753(13)	4.95(8)
O6	0.5379(3)	0.5895(2)	1.16918(9)	3.87(6)
O7	0.6929(3)	0.53722(12)	1.00665(8)	3.27(5)
O8	0.3017(2)	0.27330(10)	0.96224(7)	2.58(4)
O9	0.3168(3)	0.37158(11)	0.92926(7)	3.20(5)
O10	0.4265(2)	0.2892(2)	0.90698(8)	3.28(5)
O11	0.2326(2)	0.28383(11)	0.89774(7)	2.44(4)
O12	0.2243(4)	0.4451(2)	0.70258(10)	5.22(9)
O13	0.0128(4)	0.2671(2)	0.71820(12)	5.43(9)
O14	-0.0428(3)	0.4552(2)	0.84388(9)	4.18(7)
O15	0.4986(5)	0.2079(2)	0.8593(2)	6.34(11)
O16	-0.0930(5)	0.1662(2)	0.6886(2)	6.25(11)
O17	0.2815(7)	0.7842(3)	1.0760(3)	9.8(3)
O18	0.0947(6)	0.3995(3)	1.1241(2)	7.08(13)
O19	0.1129(12)	0.4790(10)	1.1796(5)	26.1(11)
N1	0.5761(3)	0.65699(13)	1.07684(10)	3.15(6)
N2	0.7111(4)	0.6892(2)	1.01973(12)	4.11(8)
N3	0.7036(4)	0.6299(2)	1.02987(10)	3.44(6)
N4	0.6828(3)	0.5949(2)	1.13256(9)	2.90(5)
N5	0.7190(3)	0.6124(2)	0.96551(10)	3.45(6)
N6	0.7146(3)	0.47859(13)	1.12094(8)	2.58(5)
N7	0.6868(3)	0.40412(11)	1.07900(8)	2.37(4)
N8	0.6136(2)	0.36956(10)	1.00168(7)	2.01(4)

[表3(2)]

N9	0.6018(3)	0.34302(12)	0.92130(8)	2.48(4)
N10	0.0996(4)	0.4139(2)	0.74283(10)	3.87(7)
N11	0.0527(4)	0.5270(2)	0.76191(10)	4.25(8)
N12	0.0262(4)	0.4807(2)	0.78709(10)	4.11(8)
N13	-0.0719(3)	0.3400(2)	0.74727(10)	3.57(6)
N14	-0.0007(4)	0.5509(2)	0.83309(10)	3.84(7)
N15	-0.1204(3)	0.2845(2)	0.81466(12)	3.66(6)
N16	-0.0632(3)	0.2677(2)	0.87552(12)	3.89(7)
N17	-0.0736(3)	0.35284(13)	0.95238(9)	2.65(5)
N18	-0.0585(3)	0.4280(2)	1.01814(9)	2.82(5)
C1	0.3399(2)	0.45232(13)	1.06553(8)	2.03(4)
C2	0.3664(3)	0.4954(2)	1.03944(10)	2.57(5)
C3	0.3929(3)	0.5495(2)	1.05433(11)	2.83(6)
C4	0.3922(3)	0.5634(2)	1.09257(11)	2.84(6)
C5	0.3668(4)	0.5178(2)	1.11731(11)	3.28(7)
C6	0.3396(3)	0.4628(2)	1.10410(9)	2.76(5)
C7	0.4105(4)	0.6247(2)	1.10682(13)	3.50(7)
C8	0.5217(3)	0.6453(2)	1.11250(12)	3.24(6)
C9	0.5499(4)	0.7051(2)	1.0570(2)	3.90(8)
C10	0.6120(6)	0.7163(2)	1.0220(2)	4.92(11)
C11	0.6558(3)	0.6140(2)	1.06547(11)	2.96(6)
C12	0.7331(3)	0.6083(2)	1.09723(12)	3.19(6)
C13	0.5819(3)	0.6061(2)	1.14004(11)	3.00(6)
C14	0.7962(5)	0.7192(2)	1.0410(2)	4.59(10)
C15	0.8250(5)	0.7739(3)	1.0216(2)	5.02(11)
C16	0.8265(7)	0.8253(3)	1.0382(3)	6.1(2)
C17	0.7041(3)	0.5897(2)	0.99958(11)	2.95(6)
C18	0.7248(4)	0.5748(2)	0.93229(12)	3.64(7)
C19	0.6190(4)	0.5596(2)	0.91520(13)	3.61(7)
C20	0.5296(4)	0.5593(2)	0.9367(2)	4.13(8)
C21	0.4356(5)	0.5418(3)	0.9203(3)	5.72(13)
C22	0.4335(7)	0.5245(4)	0.8828(3)	7.0(2)
C23	0.5230(7)	0.5239(3)	0.8609(2)	5.8(2)
C24	0.6150(6)	0.5421(3)	0.8773(2)	4.80(10)

[表3(3)]

C25	0.7441(3)	0.5640(2)	1.16079(11)	3.11(6)
C26	0.7566(3)	0.4989(2)	1.15272(11)	3.04(6)
C27	0.8072(5)	0.4642(3)	1.1790(2)	4.39(9)
C28	0.8197(5)	0.4059(3)	1.1703(2)	5.10(12)
C29	0.7808(4)	0.3837(2)	1.13708(11)	3.20(6)
C30	0.7276(3)	0.4221(2)	1.11295(9)	2.56(5)
C31	0.6457(3)	0.34570(13)	1.06995(9)	2.29(5)
C32	0.5732(3)	0.37504(12)	1.04045(9)	2.15(4)
C33	0.6031(3)	0.43445(13)	1.05912(9)	2.38(5)
C34	0.5597(3)	0.40909(13)	0.97555(9)	2.45(5)
C35	0.6066(3)	0.40460(13)	0.93616(9)	2.60(5)
C36	0.6495(3)	0.3024(2)	0.95006(10)	2.68(5)
C37	0.5985(3)	0.30966(13)	0.98811(9)	2.41(5)
C38	0.6583(4)	0.3356(2)	0.88433(12)	3.43(7)
C39	0.6107(7)	0.3707(3)	0.8525(2)	5.32(13)
C40	0.2292(3)	0.2956(2)	0.85944(9)	2.50(5)
C41	0.2745(4)	0.3448(2)	0.84311(11)	3.14(6)
C42	0.2643(3)	0.3513(2)	0.80431(12)	3.61(7)
C43	0.2127(4)	0.3121(3)	0.78028(11)	3.77(8)
C44	0.1689(4)	0.2641(2)	0.79812(10)	3.39(7)
C45	0.1742(3)	0.2555(2)	0.83699(10)	2.84(6)
C46	0.2039(4)	0.3209(3)	0.73806(12)	4.22(9)
C47	0.1054(4)	0.3541(3)	0.72612(11)	3.79(8)
C48	0.1634(4)	0.4543(3)	0.72876(12)	4.33(10)
C49	0.1539(4)	0.5138(3)	0.7461(2)	4.58(10)
C50	0.0291(4)	0.4209(2)	0.77466(11)	3.26(6)
C51	-0.0772(4)	0.3993(2)	0.76231(11)	3.33(6)
C52	0.0103(4)	0.3169(2)	0.73076(13)	4.02(8)
C53	-0.0283(5)	0.5374(2)	0.73249(13)	3.93(8)
C54	-0.0084(4)	0.5947(3)	0.7133(2)	4.18(8)
C55	-0.0153(4)	0.6019(3)	0.6762(2)	4.54(10)
C56	-0.0085(4)	0.4939(2)	0.82284(12)	3.49(7)
C57	-0.0469(4)	0.5706(2)	0.86781(13)	3.88(8)
C58	0.0244(4)	0.5685(2)	0.90212(12)	3.24(6)

[表3(4)]

C59	0.0123(4)	0.6092(2)	0.93148(13)	3.71(7)
C60	0.0725(5)	0.6060(3)	0.9637(2)	4.69(10)
C61	0.1455(5)	0.5624(3)	0.9671(2)	4.88(11)
C62	0.1606(4)	0.5226(2)	0.9388(2)	4.18(9)
C63	0.1002(4)	0.5259(2)	0.90656(13)	3.41(7)
C64	-0.1668(5)	0.3054(3)	0.7500(2)	4.31(9)
C65	-0.1730(4)	0.2671(2)	0.7847(2)	3.60(7)
C66	-0.2357(5)	0.2169(3)	0.7847(2)	5.02(11)
C67	-0.2466(5)	0.1859(2)	0.8184(2)	5.29(12)
C68	-0.1899(4)	0.2027(2)	0.8494(2)	3.80(8)
C69	-0.1275(4)	0.2516(2)	0.8462(2)	3.58(7)
C70	-0.0814(4)	0.2561(2)	0.91611(12)	3.34(7)
C71	-0.0222(3)	0.3131(2)	0.92553(11)	3.07(6)
C72	-0.0325(4)	0.3292(2)	0.88304(12)	3.29(6)
C73	-0.0220(3)	0.4097(2)	0.95049(11)	2.87(6)
C74	-0.0689(3)	0.4520(2)	0.97953(12)	3.07(6)
C75	-0.1122(3)	0.3691(2)	1.01965(11)	2.81(6)
C76	-0.0647(3)	0.3288(2)	0.99046(10)	2.64(5)
C77	-0.0963(3)	0.4678(2)	1.0486(2)	3.58(7)
C78	-0.0344(5)	0.5233(3)	1.0504(2)	4.91(11)
C79	0.4788(8)	0.2282(3)	0.8201(3)	6.8(2)
C80	-0.1914(5)	0.1814(3)	0.6753(2)	4.77(10)
C81	-0.1845(7)	0.2308(4)	0.6471(2)	6.1(2)
C82	-0.2448(7)	0.1290(4)	0.6581(3)	7.7(3)
C83	0.2174(13)	0.7528(6)	1.1004(5)	14.2(7)
C84	0.284(3)	0.7610(8)	1.1401(4)	16.0(9)
C85	0.1134(11)	0.7816(6)	1.1022(5)	12.2(6)
H2	0.3665	0.4881	1.0129	3.08
H5	0.3681	0.5247	1.1439	3.93
H5A	0.7255	0.6505	0.9629	4.14
H6	0.3211	0.4327	1.1214	3.31
H7A	0.3743	0.6288	1.1314	4.2
H7B	0.3769	0.652	1.0888	4.2
H8	0.5161	0.6841	1.1255	3.89

[表3(5)]

H10A	0.5709	0.7034	0.9998	5.91
H10B	0.6219	0.7591	1.0196	5.91
H11	0.6213	0.5752	1.062	3.55
H12A	0.7831	0.577	1.091	3.83
H12B	0.7718	0.6455	1.0999	3.83
H14	0.0327	0.5757	0.8185	4.61
H14A	0.773	0.728	1.0672	5.51
H14B	0.857	0.6931	1.0426	5.51
H15	0.8437	0.7718	0.9956	6.03
H16A	0.8082	0.8287	1.0642	7.37
H16B	0.8458	0.859	1.0242	7.37
H18A	0.7604	0.5381	0.9394	4.37
H18B	0.7671	0.5945	0.9126	4.37
H20	0.5317	0.5709	0.9627	4.95
H21	0.374	0.5418	0.9349	6.86
H22	0.3698	0.5129	0.8718	8.46
H23	0.5211	0.5112	0.8352	7.01
H24	0.6762	0.5427	0.8624	5.76
H25A	0.7111	0.5689	1.186	3.74
H25B	0.8134	0.5822	1.1621	3.74
H27	0.8324	0.48	1.2022	5.27
H28	0.8555	0.3809	1.1874	6.12
H29	0.7895	0.3437	1.1306	3.84
H31A	0.6089	0.3268	1.0913	2.75
H31B	0.6973	0.3189	1.0586	2.75
H32	0.4987	0.3643	1.0432	2.58
H33A	0.6271	0.4643	1.0408	2.86
H33B	0.5494	0.4505	1.0762	2.86
H34A	0.5654	0.4498	0.9849	2.94
H34B	0.4856	0.3986	0.9745	2.94
H35A	0.5688	0.4309	0.9186	3.12
H35B	0.6795	0.4176	0.9371	3.12
H36A	0.6415	0.2614	0.9414	3.22
H36B	0.7242	0.3108	0.9524	3.22

[表3(6)]

H37A	0.5238	0.3013	0.9859	2.9
H37B	0.6288	0.2817	1.0065	2.9
H38A	0.6581	0.2937	0.8772	4.11
H38B	0.731	0.3478	0.8877	4.11
H39A	0.6137	0.4124	0.8588	6.38
H39B	0.5385	0.3588	0.8491	6.38
H39C	0.649	0.3636	0.8289	6.38
H41	0.3108	0.3727	0.858	3.77
H44	0.1337	0.236	0.783	4.07
H45	0.1411	0.2228	0.8484	3.4
H46A	0.2045	0.2823	0.7254	5.06
H46B	0.265	0.343	0.7291	5.06
H47	0.1125	0.3603	0.6981	4.55
H49A	0.206	0.5174	0.7666	5.5
H49B	0.1705	0.5434	0.7266	5.5
H50	0.0538	0.396	0.7962	3.91
H51A	-0.1248	0.4001	0.7843	4
H51B	-0.1053	0.4258	0.7426	4
H53A	-0.0974	0.5379	0.7446	4.72
H53B	-0.027	0.5055	0.7135	4.72
H54	0.0101	0.6274	0.7286	5.01
H55A	-0.0337	0.5699	0.6604	5.45
H55B	-0.0019	0.6392	0.6653	5.45
H57A	-0.1085	0.5462	0.8731	4.66
H57B	-0.0708	0.6114	0.8643	4.66
H59	-0.0378	0.6393	0.9292	4.45
H60	0.0638	0.6338	0.9835	5.63
H61	0.1859	0.56	0.9896	5.85
H62	0.2118	0.4931	0.9413	5.02
H63	0.1108	0.4983	0.8868	4.1
H64A	-0.1724	0.2804	0.7271	5.17
H64B	-0.2266	0.3323	0.75	5.17
H66	-0.2698	0.2045	0.7622	6.02
H67	-0.2926	0.1537	0.8199	6.35

[表3(7)]

H68	-0.1933	0.1813	0.8725	4.56
H70A	-0.0472	0.2202	0.9256	4.01
H70B	-0.1552	0.2569	0.9235	4.01
H71	0.0511	0.3053	0.9329	3.69
H72A	-0.0874	0.3582	0.8777	3.95
H72B	0.0335	0.3407	0.8709	3.95
H73A	-0.0295	0.4262	0.9246	3.44
H73B	0.0526	0.4048	0.9557	3.44
H74A	-0.0331	0.4902	0.978	3.69
H74B	-0.1428	0.4584	0.9736	3.69
H75A	-0.1048	0.352	1.0453	3.37
H75B	-0.1868	0.3741	1.0143	3.37
H76A	0.0092	0.3227	0.9966	3.16
H76B	-0.0997	0.2904	0.9914	3.16
H77A	-0.0921	0.4475	1.0734	4.3
H77B	-0.1697	0.4775	1.0438	4.3
H78A	-0.0394	0.5439	1.0261	5.9
H78B	0.0381	0.514	1.0556	5.9
H78C	-0.0615	0.5483	1.0707	5.9
H80	-0.2334	0.1951	0.6974	5.72
H81A	-0.1421	0.2186	0.6254	7.36
H81B	-0.153	0.2649	0.6592	7.36
H81C	-0.254	0.2409	0.6382	7.36
H82A	-0.251	0.0981	0.6773	9.25
H82B	-0.2044	0.1145	0.6365	9.25
H82C	-0.3139	0.1403	0.6493	9.25
H83	0.2121	0.7108	1.0928	17.04
H84A	0.2873	0.8026	1.1466	19.21
H84B	0.3538	0.7457	1.1365	19.21
H84C	0.2495	0.7395	1.1606	19.21
H85A	0.0801	0.7793	1.0772	14.65
H85B	0.1217	0.8227	1.1095	14.65
H85C	0.0705	0.7616	1.1211	14.65

[0255] 試験例 1 : W n t シグナルの検出

p c D N A 3 . 1 (+) (i n v i t r o g e n) を、制限酵素 B g l I I
I および N o t I を用いて切断し、以下に示す配列を有するアダプター B E
H K S (制限酵素サイト B g l I I I、E c o R I、H i n d I I I、K p n

I、SacIおよびNotIを含む)を挿入することにより、プラスミドpNeo-HKSを作製した。

BEHKS-F 5' - g a t c t g a a t t c a a g c t t c t c g a
g g g t a c c t c t a g a g a g c t c g c - 3' (配列番号1)

BEHKS-R 5' - g g c c g c g a g c t c t c t a g a g g t a
c c c t c g a g a a g c t t g a a t t c a - 3' (配列番号2)

次に、TOPglow/FOPglow TCF Reporter Kit (upstate Catalog #17-366)に含まれるTOPglowプラスミドから、制限酵素HindIIIおよびKpnIを用いて切断した約2700bpフラグメント(Wnt応答性配列およびルシフェラーゼ遺伝子を含む)を、pNeo-HKSのHindIII-KpnI間へ挿入してプラスミドpNeo-TOPを作製した。ヒト胎児由来腎臓細胞株HEK293にプラスミドpNeo-TOPを導入し、G418を用いて化合物を選択した後、限界希釈法により細胞クローン株を樹立した。本細胞クローン株をWntシグナル検出試験に供した。

本細胞クローン株は、10%FBSを含むD-MEM 高グルコース培地(和光純薬工業(株)製)で継代培養し、試験には増殖期の細胞を使用した。トリプシン-EDTAを用いて細胞を回収後、細胞数を計測して 2×10^5 個/mLになるように10%FBSを含むD-MEM 高グルコース培地に懸濁した。その細胞懸濁液を細胞培養用96ウェルプレート(グライナー社製、製品番号655083)に0.1mL/well加え、5%CO₂インキュベーター中(37°C)で一晩培養した。培養後、DMSOで溶解した被検物質を10%FBSおよび80mM LiClを含むD-MEM 高グルコース培地で希釈して被検溶液を得た。上記被検溶液0.1mLを各ウェルに添加し、5%CO₂インキュベーター中(37°C)で培養した。被検溶液添加してから6時間後に各ウェルの上清を取り除き、50μLのBright-Glo™ Luciferase基質(Promega社製、製品番号E2620)を添加した。そのプレートをプレートミキサーに数秒かけた後に

、EnVision™ Multilabelプレートリーダー（パーキンエルマー社製）を用いて各ウェルの発光を測定した。被検溶液を添加せず、LiClを添加したウェルの発光度を100%のWntシグナル活性として、また、被検物質およびLiClのどちらも添加していないウェルの発光度を0%のWntシグナル活性として、各ウェルのWntシグナル活性率（%）を求め、被検物質のWntシグナル活性を50%阻害するのに必要な濃度（IC₅₀）を算出した。この試験結果より、本発明にかかる化合物はWntシグナルを阻害しており、癌や線維症などの疾患に対する治療剤としての利用可能性を有していることが示された。

[0256] 試験例2：代謝安定性評価

被験物質は20mMになるようにDMSOで溶解後、1mMになるようにDMSOでさらに希釈した。被験物質の代謝安定性を、ヒト肝臓をプールしたヒト肝ミクロソーム（HLM）で評価した。アッセイ緩衝液は、最終インキュベーション容積0.15mLについて、0.2mg/mL HLM、0.1Mリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）、0.1mM EDTA、0.33mM NADP⁺、8mMグルコース-6-リン酸、0.1U/mL グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、6mM MgCl₂、0.1μM 被験物質（DMSO最終濃度0.01%）を含む。37℃で反応開始後15分に0.15mL アセトニトリル/メタノール混合液（7：3，体積比）を添加し、反応を停止した。遠心分離後、得られた上清をLC-MS/MSで分析し、NADPH生成有無の条件でピークエリアを比較し、被験物質の残存率を算出した。

[0257] 試験例3：溶解性評価

下述試験液0.25mLに化合物濃度20mMのDMSO溶液を2.5μL添加し、室温にて約15分間振とう（振とう条件は下述参照）した。その後、減圧吸引ろ過操作により上清をろ取した。化合物濃度200μMのDMSO溶液を標準溶液として用い、HPLC-UV法で定量したろ液中化合物濃度を溶解度（小数第一位を四捨五入して表示）とした。なお、本評価では

操作上200 μMが上限値となるため、200 μMを超える定量値は全て200 μMとした。

試験液：GIBCO（登録商標） Dulbecco's phosphate-buffered saline（pH 7, Life Technologies Corporation）

振とう条件：マイクロプレートシェーカーN-704（（株）日伸理化製）、speed 6

[0258] 試験例4：PAMPA試験（parallel artificial membrane permeability assay）

ポリフッ化ビニリデン（PVDF）膜に脂質がプレコートされた96穴PAMPAプレート（BD Biosciences社製）を用い、室温で約5時間振とう攪拌（攪拌条件は下述参照）することにより、試験液（下述参照）に溶解した各化合物（濃度：約200 μM）が脂質膜を介して供与側から受容側へ輸送される際の膜透過係数 P_e （cm/s）を評価した。 P_e 値の算出は式1及び式2に従い、供与側と受容側の化合物濃度をHPLC-UV法により測定した。なお、供与側の試験液0.3 mLには化合物濃度20 mMのDMSO溶液を3 μL添加しているため、約1%（v/v）のDMSOを含む。

試験液：pH 6.8リン酸緩衝液（90 mM phosphate, 48 mM NaCl, 5.4 mM KCl）

攪拌条件：マルチシェーカーMS-300（アズワン株式会社）、350 rpm

[0259] [数1]

$$P_e = \frac{-\ln[1 - C_A(t)/C_{\text{equilibrium}}]}{A * (1/V_D + 1/V_A) * t} \quad (\text{式1})$$

[数2]

$$C_{\text{equilibrium}} = \frac{C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A}{V_D + V_A} \quad (\text{式2})$$

$C_D(t)$: compound concentration in donor well at time t

$C_A(t)$: compound concentration in acceptor well at time t

V_D : donor well volume (0.3 mL)

V_A : acceptor well volume (0.2 mL)

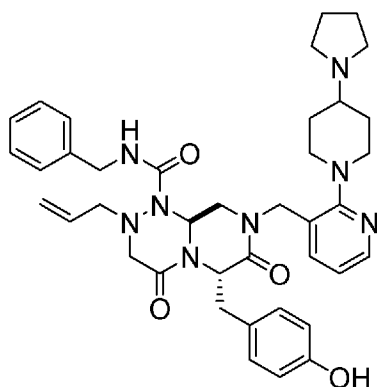
A : filter area (0.3 cm²)

[0260] 特許文献1の表3中、No. 199に記載の化合物を比較例1として、また特許文献3の実施例1-5、1-7に記載の化合物をそれぞれ比較例2、3として、それぞれの試験結果を併せて示す。

[比較例1]

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6-(4-ヒドロキシベンジル)-4,7-ジオキソ-8-((2-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イルメチル)-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

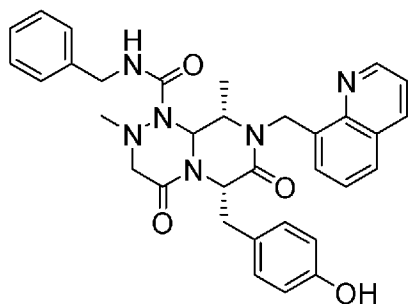
[化153]



[比較例2]

(6S, 9S) - N-ベンジル-6-(4-ヒドロキシベンジル)-2,9-ジメチル-4,7-ジオキソ-8-(キノリン-8-イルメチル)オクタヒドロ-1H-ピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミド

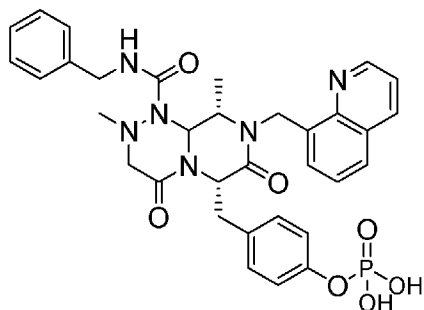
[化154]



[比較例3]

4 - (((6 S , 9 S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 2 , 9 - ジメチ
ル - 4 , 7 - ジオキソ - 8 - (キノリン - 8 - イルメチル) オクタヒドロ -
1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル) メチ
ル) フェニル ジハイドロゲン フォスフェート

[化155]



[0261] 試験例 1 ～ 4 における、実施例、参考例および比較例化合物の試験結果を
表 4 に示す。

[0262]

[表4(1)]

	試験例 1 IC ₅₀ (μM)	試験例 2 (%)	試験例 3 (μM)	試験例 4 Pe (x10 ⁻⁶ cm/秒)
実施例 1	0.06	47	197	2.01
実施例 2	0.29	58	200	1.32
実施例 3	0.15	54	200	1.33
実施例 4	0.06	44	199	2.03
実施例 5	0.082	39	200	1.18
実施例 6	0.25	55	195	1.27
実施例 7	0.095	29	189	2.77
実施例 8	0.2	40	195	2.3
実施例 9	0.15	34	194	1.38
実施例 10	0.044	28	184	3.75
実施例 11	0.039	26	192	2.55
実施例 12	0.096	38	188	0.87
実施例 13	0.14	56	200	0.52
実施例 14	0.27	69	197	0.39
実施例 15	0.075	45	195	2.38
実施例 16	0.22	63	197	0.51
実施例 17	0.21	60	195	0.89
実施例 18	0.32	37	200	1.13
実施例 19	0.23	30	200	0.91
実施例 20	0.061	23	197	2.17
実施例 21	0.063	23	200	1.47
実施例 22	0.18	43	200	0.57
実施例 23	0.19	38	195	0.43
実施例 24	0.077	26	200	1.91
参考例 1	0.24	54	193	0.62
参考例 2	0.33	51	195	0.65
参考例 3	0.11	50	199	0.55
参考例 4	0.15	34	198	0.68
参考例 5	0.13	22	181	2.25
参考例 6	0.19	28	190	1.7
実施例 25	0.18			

[表4(2)]

実施例 2 6	1.19			
実施例 2 7	0.4	57	199	1.04
実施例 2 8	0.38	55	198	0.95
実施例 2 9	0.47	63	200	
比較例 1	23.2	52.9	97	1.34
比較例 2	0.33	0.6	122	0.85
比較例 3				

[0263] 試験例 5 : 溶解性評価 (実施例 2 5 および 2 6)

1 0 m L ポリプロピレン製試験管に約 1 0 m g の試料を正確にはかり取り、試料が完全に溶けきるまで下記の試験液を 0. 1 m L ずつ添加した。試験液を添加した際には、その都度ボルテックスミキサーを用いて約 3 0 秒から 3 分の範囲で断続しながら攪拌した。そして、目視で固形物が確認されなくなるまでに要した試験液の添加量から、溶解度 (m M) を算出した。

試験液 : G I B C O (登録商標) (p H 7 D u l b e c c o ' s p h o s p h a t e - b u f f e r e d s a l i n e , I n v i t r o g e n C o r p o r a t i o n)

[0264] 実施例 2 5 および 2 6 の溶解度を表 5 に示す。

[表5]

実施例	溶解度
2 5	1 2 4 m M 以上
2 6	4 2 m M 以上 6 2 m M 未満

[0265] 試験例 6 : A P C^{Min/+}マウスの小腸ポリープ抑制作用

W n t シグナルの分解制御因子である A P C 遺伝子 (A d e n o m a t o u s p o l y p o s i s c o l i g e n e) は大腸癌抑制遺伝子と呼ばれ、ヒト家族性大腸腺腫症の原因遺伝子にもなっている。A P C 遺伝子に変異が生じると、大腸粘膜細胞は無秩序な異常増殖を開始し、前癌病変とも言うべき大腸ポリープを形成する。このように大腸癌発生プロセスの初期段

階において重要な役割を担っていることが知られている。

このAPC遺伝子の突然変異マウス（APC^{Min/+}マウス）は、家族性大腸腺腫症患者と同様に腸管に多くのポリープを発症し、WNTシグナルに基づく大腸がんの発癌や浸潤のメカニズムの解明に有用であり、大腸癌の予防、診断、治療の研究に使われているスタンダードモデルとなっている。APC^{Min/+}マウス（C57BL/6J-APC^{<Min>}/J Hetero、雌、株式会社サンプラネットにて生産）の群分けは、投与初日の当該マウスの体重の平均値がほぼ等しくなるようにして、行った。被験物質（実施例化合物）を0.1N HClで投与濃度となるように溶解し、4℃の冷蔵庫内で保管して、評価検体を得た。コントロール（Vehicle）群には、投与用溶媒のみを評価検体として用いた。評価検体は50mg/kgおよび75mg/kgの投与容量で1日2回4日連続して経口投与した後、3日間の休薬期間を設けることを1サイクルとし、計16日間（4日間×4サイクル）投与した。なお、実験は1群6-7匹のマウスを用いて行った。コントロール群、被験物質投与群それぞれに対し、初日の体重に対する最終日の体重の値（relative body weight: RBW）を算出した。被験物質投与群のRBW/コントロール群のRBWが0.8以上の被験物質投与群を安全に投与可能な群と判定した。これに該当する被験物質投与群について、最終日（投与初日から25日目）におけるコントロールのポリープ数に対する被験物質投与後のポリープ数の実数および標準誤差を図1に示した。なお、ポリープは小腸と結腸に形成したものをカウントした。コントロール群に対する被験物質投与群の統計解析（Dunnett's test）を行い、P値を記載した。

[0266] 試験例7：ヒトK562皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果

10%FBS、ペニシリン/ストレプトマイシンを含むRPMI-1640培養液で培養したヒト慢性骨髄性白血病細胞株K562をPBS（和光純薬工業株式会社 Cat #045-29795）にて 2×10^8 cells/mL濃度に調製したものと、MATRIGEL（BDバイオサイエンス C

a t # 3 5 4 2 3 4) とを 1 : 1 で混合し、 $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ の細胞懸濁液を調製した。得られた細胞懸濁液を、6 週齢のヌードマウス (C A n N . C g - F o x n 1 n u / C r l C r l j、雌、日本チャールス・リバー株式会社) の右脇腹皮下部に $100 \mu\text{L}$ の用量で移植した。移植から 7 日後に電子デジタルノギス (デジマチック T M キヤリパ、株式会社ミットヨ) を用いて腫瘍の短径、長径を計測し、以下の計算式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{長径 (mm)} \times \text{短径 (mm)} \times \text{短径 (mm)} / 2$$

ヌードマウスの群分けは、投与初日の腫瘍体積をもとに腫瘍体積の平均値がほぼ等しくなるようにして、行った。被験物質 (実施例化合物) を 0. 1 N H C l に溶解し、 10 mL/kg の投与用量となるように調製し、評価検体を得た。また、D a s a t i n i b , F r e e B a s e (L C L a b o r a t o r i e s , C a t . N o . D - 3 3 0 7) を、 10 mL/kg の投与用量となるように、大塚蒸留水 (大塚製薬株式会社、C a t # 1 3 2 4) と P R O P Y L E N E G L Y C O L (和光純薬工業株式会社、C a t # 1 6 4 - 0 4 9 9 6) の 1 : 1 溶液に溶解し、D a s a t i n i b 投与液を調製した。評価検体は 1 日 2 回 (b i d) で投与初日より 5 日間連続して経口投与を行った。D a s a t i n i b 投与液は 1 日 1 回 (q d) 5 日間連続して経口投与した後、2 日間の休薬期間を設けることを 1 サイクルとし、合計 2 サイクル投与した。コントロール群は無投与とした。なお、実験は 1 群 9 - 1 0 匹のマウスを用いて行った。コントロール群、被験物質単独投与群、D a s a t i n i b 単独投与群、ならびに、被験物質および D a s a t i n i b 併用投与群 (以下、「併用投与群」ともいう。) それぞれに対し、初日から 2 8 日目まで経時的に腫瘍体積および、体重を測定した。コントロール群、被験物質単独投与群は、投与初日から 1 1 日目まで測定した。測定毎に 0 日目の腫瘍体積に対する腫瘍体積の値 (r e l a t i v e t u m o r v o l u m e : R T V) および、体重の値 (r e l a t i v e b o d y w e i g h t : R B W) を算出し、投与初日から 2 8 日目までの

グラフを図2、図3にそれぞれ示した。また、28日目のRTV値を使用し、Dasatinib単独投与群に対する併用投与群の統計解析（Dunnett's test）を行い、P値が0.05以下であった群にアスタリスク（*）を付けた。さらに、28日目に腫瘍が目視および触知できない（non-palpable tumor）個体数を表6に示した。その時、Dasatinib単独投与群に対する被験物質Dasatinib併用投与群の統計解析（Fisher's test）を行い、P値が0.05以下に関して*を、P値0.01以下の群には***を付けた。

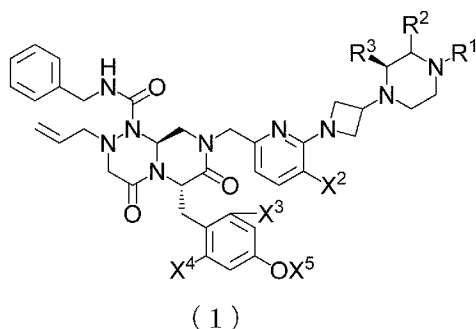
[0267] [表6]

投与された化合物	腫瘍が目視および触知できない個体数／投与された個体数
Vehicle	0 / 10
Dasatinib 5mg/kg	0 / 9
Dasatinib 5mg/kg + 実施例1化合物 75mg/kg	10 / 10 ***
Dasatinib 5mg/kg + 実施例1化合物 50mg/kg	9 / 10 ***
Dasatinib 5mg/kg + 実施例1化合物 35mg/kg	6 / 10 *

請求の範囲

[請求項1] 下式（１）で表される化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[化1]



[式中、 R^1 は C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または相異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ同一または相異なって、水素原子またはハロゲン原子を意味し、 X^5 は、水素原子、 $-P(=O)(OH)_2$ を意味する。]

[請求項2] R^1 が、メチル基、エチル基またはイソプロピル基である、請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[請求項3] R^2 および R^3 が同一または相異なって、水素原子またはメチル基である、請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[請求項4] X^2 が、水素原子またはフッ素原子である、請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[請求項5] X^3 が、水素原子またはフッ素原子である、請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[請求項6] X^4 が、水素原子またはフッ素原子である、請求項1記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩。

[請求項7] 下記から選択される一の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩
:

(6S, 9aS) - N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチル
ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル

) メチル) - 6 - ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-8- ((6- (3- (4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 6 - ((4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-6- ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 8- ((6- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-8- ((6- (3- ((3S) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 6 - ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) - N-ベンジル-8- ((6- (3- ((3R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 6 - ((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7-ジオキソ-2- (プロプ-2-エン-1-イル) - オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-((2 S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-8-((6-(3-(4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-オクタヒドロ-1 H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((5-フルオロ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-

1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-8-((6-(3-(4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-8-((6-(3-(4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-((2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピ

リジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((2S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-3-((3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-((3 S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-((3 R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3 S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3 R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N-ベンジル-8-((6-(3-((3 R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-

1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、
4-((6S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)-3-フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェート、および、
4-((6S, 9aS)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル)メチル)フェニル ジハイドロゲン フォスフェート。

[請求項8] 下記から選択される一の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩
:

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((3 S) - 3, 4 - ジメチルピペラジーン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジーン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((2 S) - 2, 4 - ジメチルピペラジーン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミド、

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((5 - フルオロ - 6 - (3 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オ

クタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-8-((6-(3-(4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-8-((6-(3-((2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS)-N-ベンジル-6-((2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-8-((6-(3-((2S)-

2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-(3-((3S) -4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -6-((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-8-((6-3-((3R) -4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル-6-((4-ヒドロキシフェニル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

(6S, 9aS) -N-ベンジル-6-((2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) メチル) -8-((6-(3-((3S) -4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキサミド、

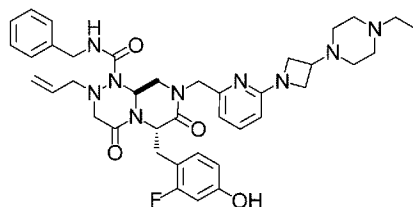
4-(((6S, 9aS) -1-(ベンジルカルバモイル) -8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -4, 7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル) -オクタヒドロ-1H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル) メチル) -3-フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェート、および、

4-((6*S*, 9*aS*)-1-(ベンジルカルバモイル)-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-6-イル)メチル)フェニルジ
 ハイドロゲン フォスフェート。

[請求項9]

(6*S*, 9*aS*)-*N*-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

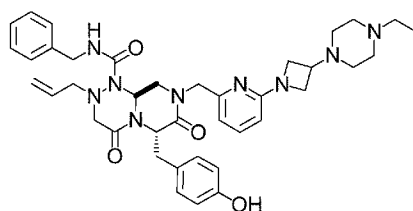
[化2]



[請求項10]

(6*S*, 9*aS*)-*N*-ベンジル-8-((6-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-6-((4-ヒドロキシフェニル)メチル)-4,7-ジオキソ-2-(プロプ-2-エン-1-イル)-オクタヒドロ-1*H*-ピラジノ[2,1-*c*][1,2,4]トリアジン-1-カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化3]

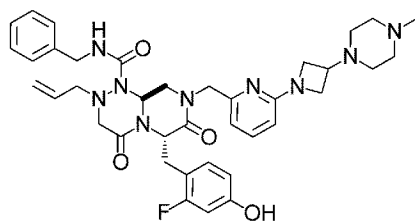


[請求項11]

(6*S*, 9*aS*)-*N*-ベンジル-6-((2-フルオロ-4-ヒ

ドロキシフェニル) メチル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

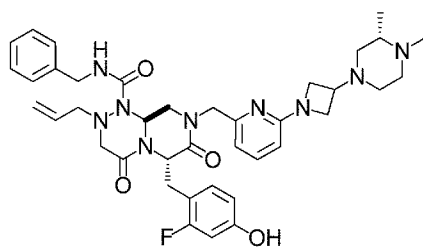
[化4]



[請求項12]

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((3 S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化5]

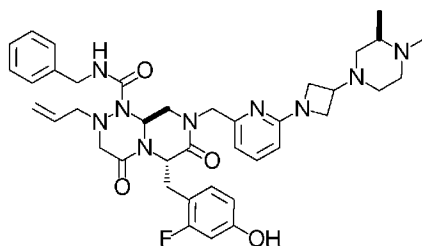


[請求項13]

(6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((3 R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬剤学的に許

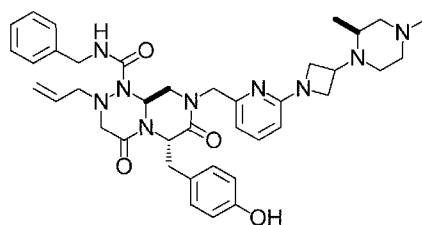
容できる塩。

[化6]



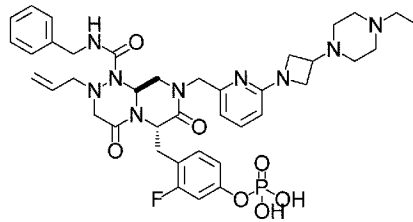
[請求項14] (6 S, 9 a S) - N - ベンジル - 8 - ((6 - (3 - ((2 S) - 2 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 6 - ((4 - ヒドロキシフェニル) メチル) - 4 , 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 1 - カルボキサミドまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化7]



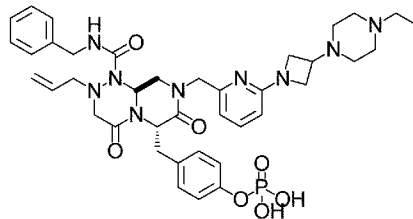
[請求項15] 4 - (((6 S , 9 a S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 , 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) - 3 - フルオロフェニル ジハイドロゲン フォスフェートまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化8]



- [請求項16] 4 - (((6 S, 9 a S) - 1 - (ベンジルカルバモイル) - 8 - ((6 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル - 4, 7 - ジオキソ - 2 - (プロプ - 2 - エン - 1 - イル) - オクタヒドロ - 1 H - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) メチル) フェニルジハイドロゲン フォスフェートまたはその薬剤学的に許容できる塩。

[化9]



- [請求項17] 請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤学的に許容できる塩を含む、医薬組成物。