

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509088
(P2025-509088A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	C 0 7 D	487/04		C S P
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/53		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全199頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-548556(P2024-548556)	(71)出願人	507166346		
(86)(22)出願日	令和5年2月16日(2023.2.16)		ピーティーシー セラピューティクス,		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月1日(2024.10.1)		インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/062771		アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0		
(87)国際公開番号	WO2023/159148		7 0 5 9, ウォレン, ウォレン コー		
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)		ポレイト センター ドライブ 5 0 0		
(31)優先権主張番号	63/311,463	(74)代理人	100103610		
(32)優先日	令和4年2月18日(2022.2.18)		弁理士 ▲吉▼田 和彦		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100109070		
(31)優先権主張番号	PCT/US2022/075421		弁理士 須田 洋之		
(32)優先日	令和4年8月24日(2022.8.24)	(74)代理人	100119013		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山崎 一夫		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100111796		
	最終頁に続く		弁理士 服部 博信		
		(74)代理人	100123766		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 N L R P 3 の阻害剤

(57)【要約】

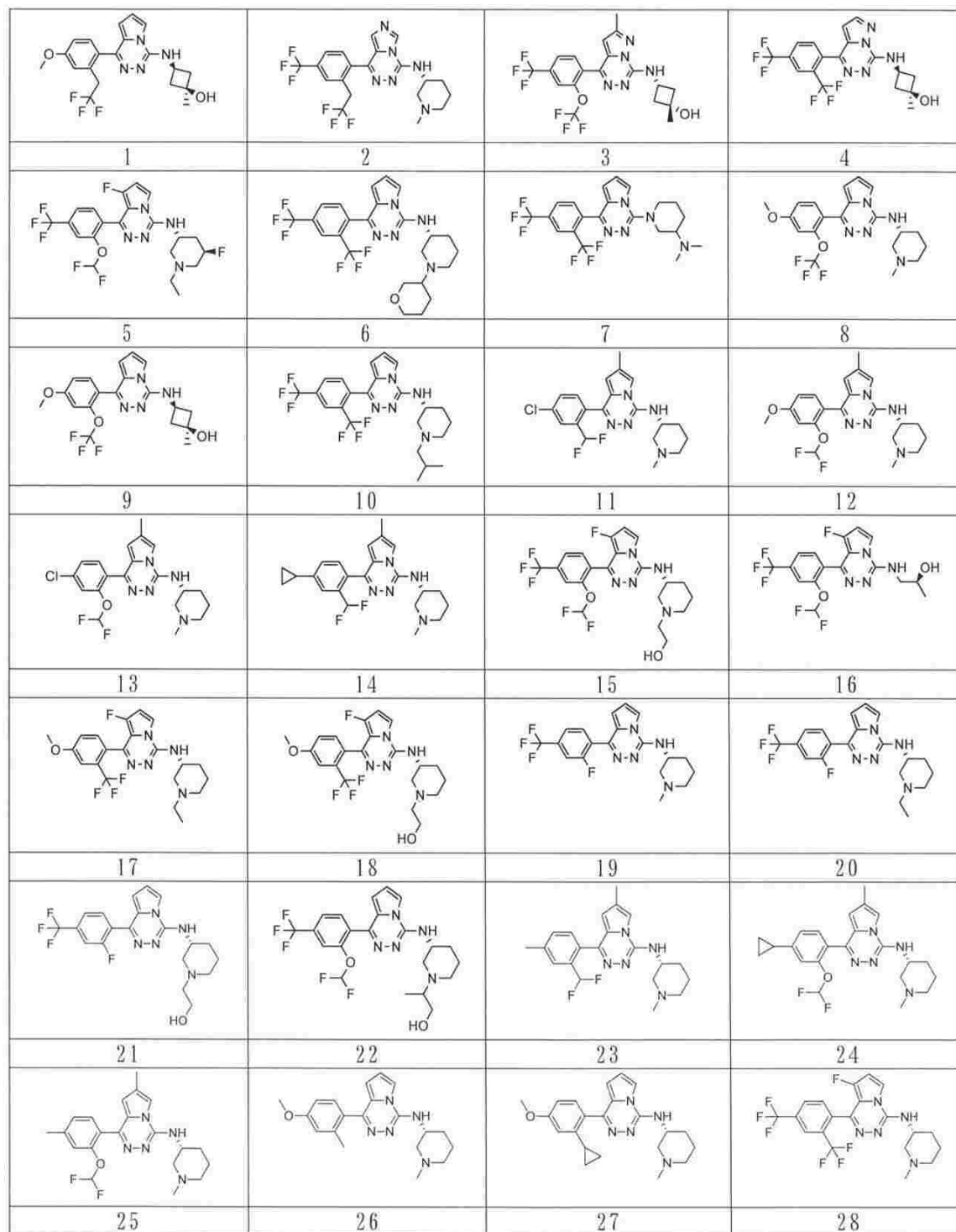
本発明は、NOD様受容体タンパク質3（N L R P 3）インフラマソーム経路の阻害剤として有用な化合物、前記化合物を調製するための方法、前記化合物を含む医薬組成物、様々な疾患及び障害の処置における前記化合物並びにそれらを含む医薬を使用する方法と、N L R P 3により媒介される疾患及び障害におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下から選択される化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物。

【化 1】



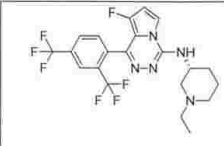
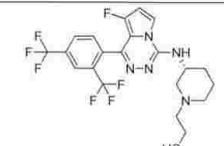
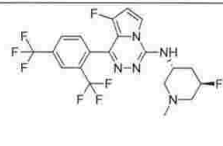
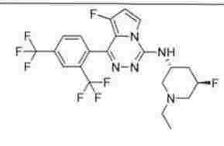
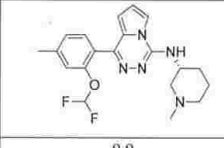
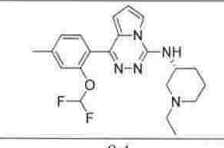
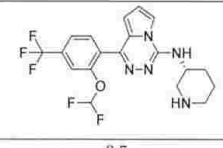
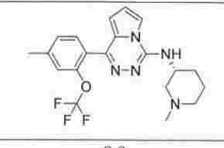
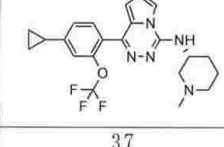
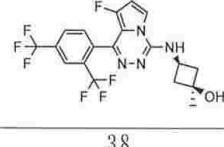
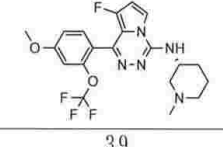
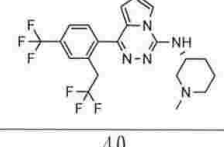
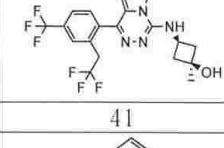
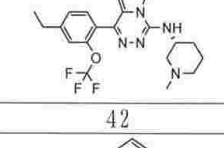
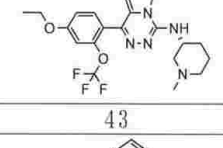
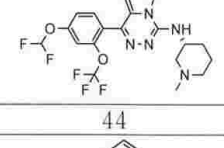
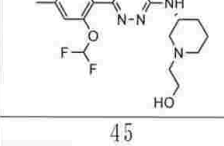
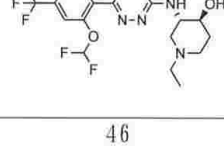
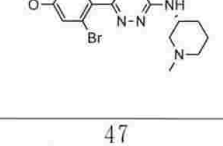
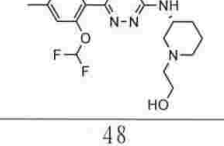
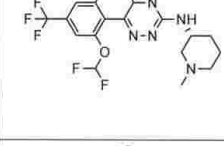
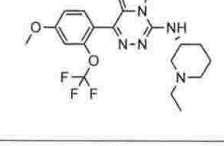
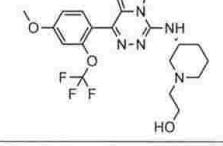
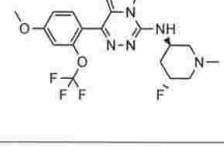
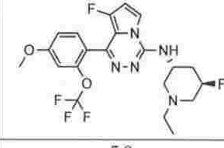
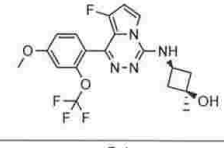
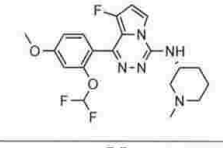
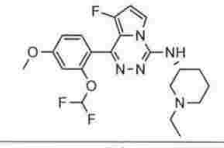
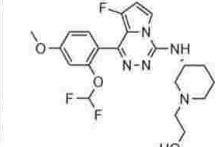
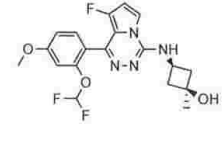
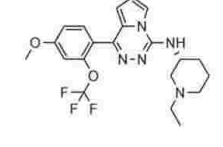
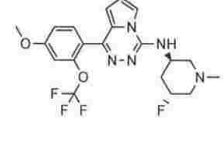
10

20

30

40

50

			
29	30	31	32
			
33	34	35	36
			
37	38	39	40
			
41	42	43	44
			
45	46	47	48
			
49	50	51	52
			
53	54	55	56
			
57	58	59	60

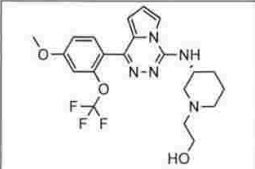
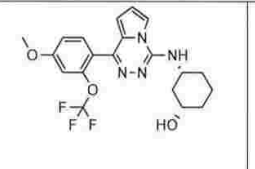
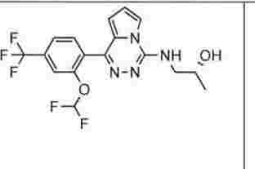
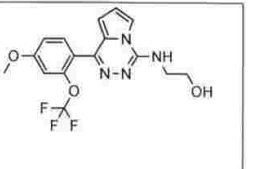
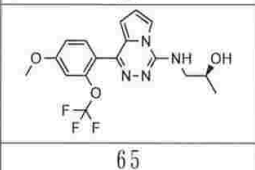
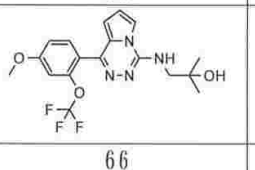
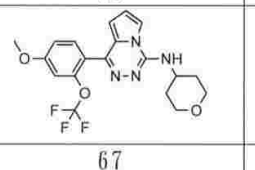
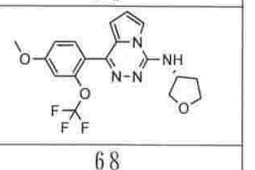
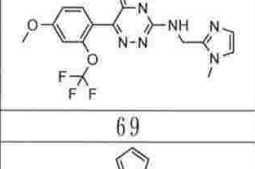
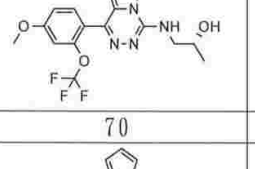
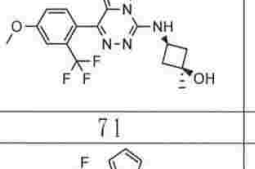
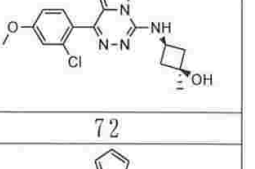
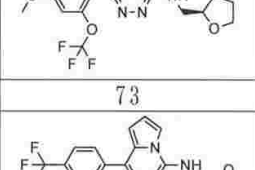
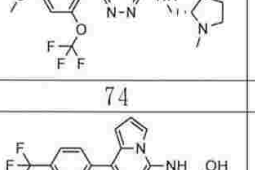
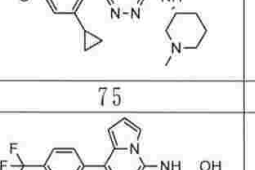
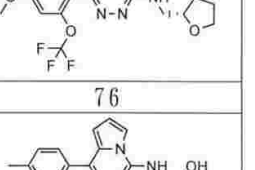
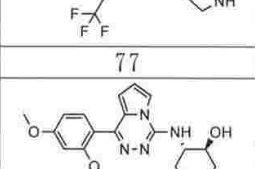
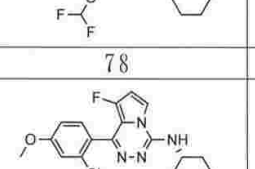
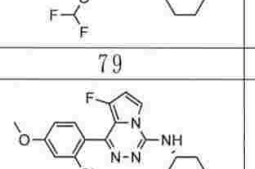
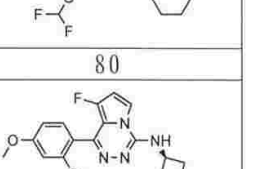
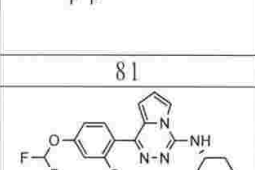
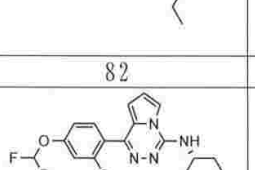
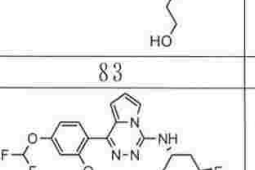
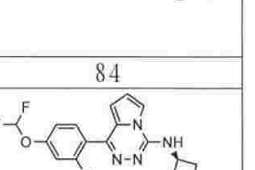
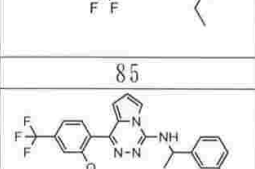
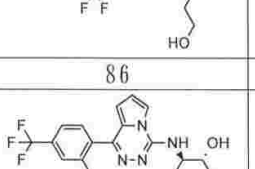
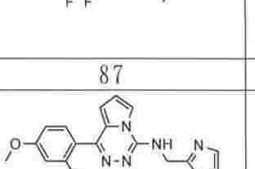
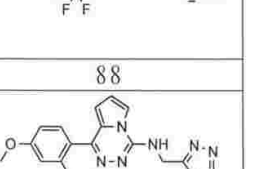
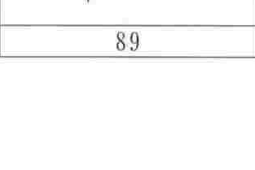
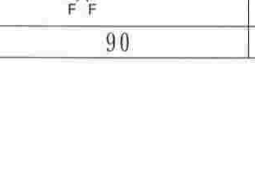
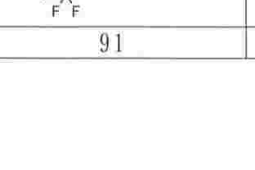
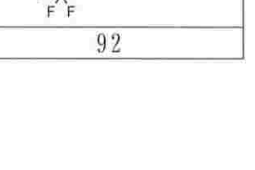
10

20

30

40

50

			
61	62	63	64
			
65	66	67	68
			
69	70	71	72
			
73	74	75	76
			
77	78	79	80
			
81	82	83	84
			
85	86	87	88
			
89	90	91	92

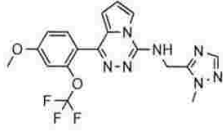
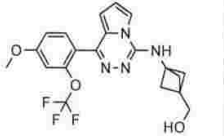
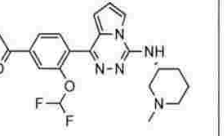
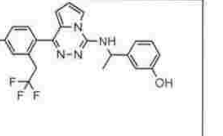
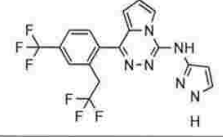
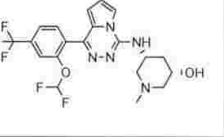
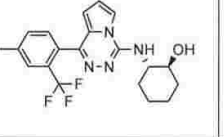
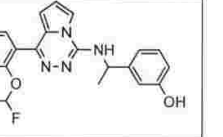
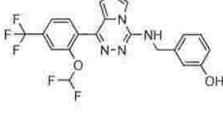
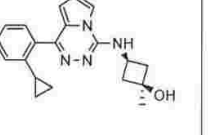
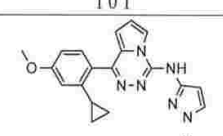
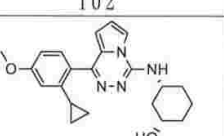
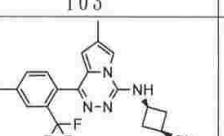
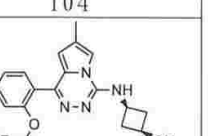
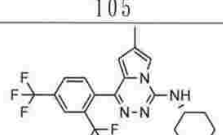
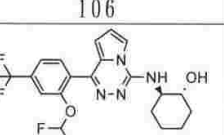
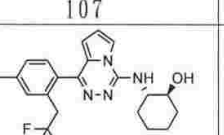
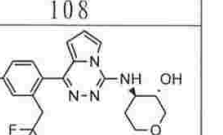
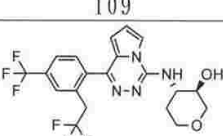
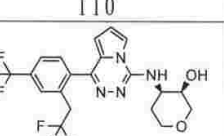
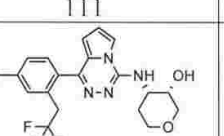
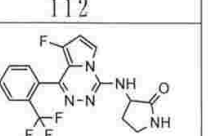
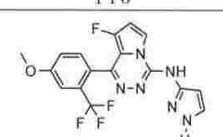
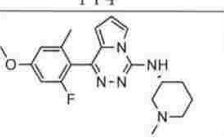
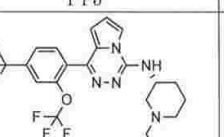
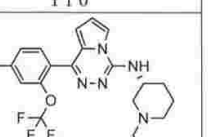
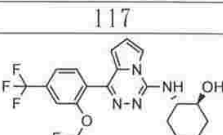
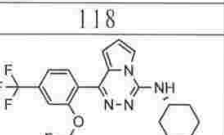
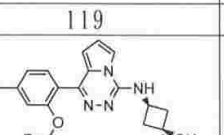
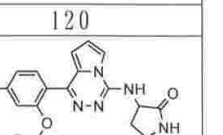
10

20

30

40

50

			
93	94	95	96
			
97	98	99	100
	割り当てられていない鏡像異性体		
101	割り当てられていない鏡像異性体		104
			
105	106	107	108
			
109	110	111	112
			
113	114	115	116
			
117	118	119	120
			
121	122	123	124

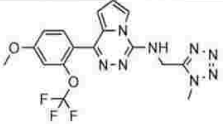
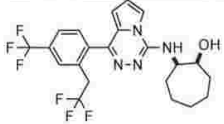
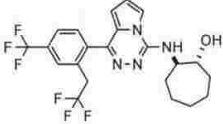
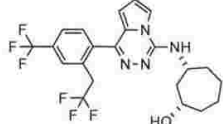
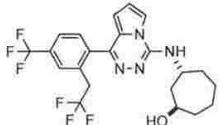
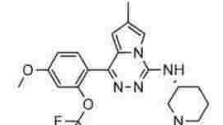
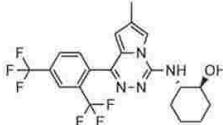
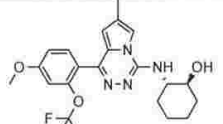
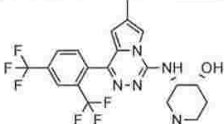
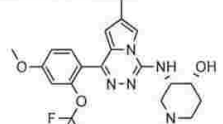
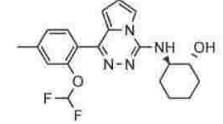
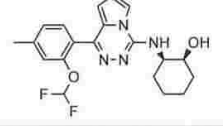
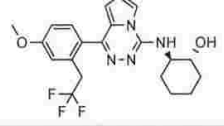
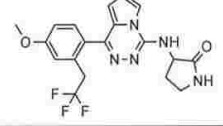
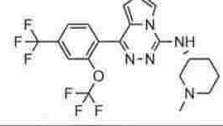
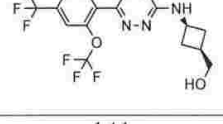
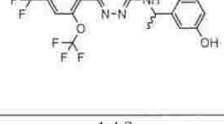
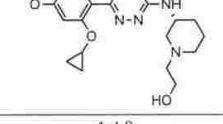
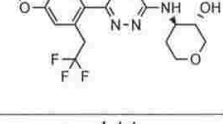
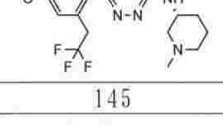
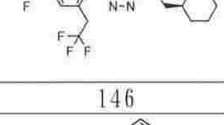
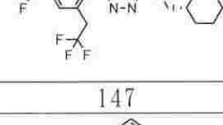
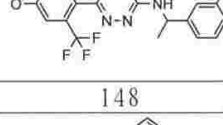
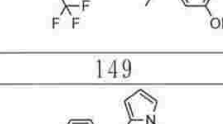
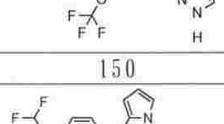
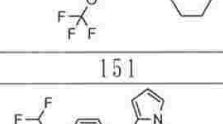
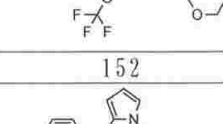
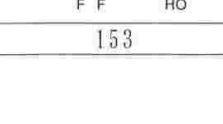
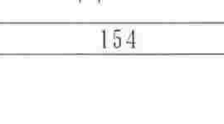
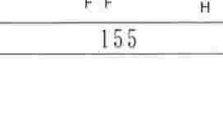
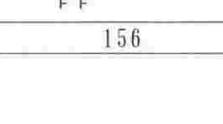
10

20

30

40

50

 ラセミ化合物	 ラセミ化合物	 ラセミ化合物	 ラセミ化合物
125	126	127	128
 ラセミ化合物			
129	130	131	132
			
133	134	135	136
			
137	138	139	140
			
141	142	143	144
			
145	146	147	148
			
149	150	151	152
			
153	154	155	156

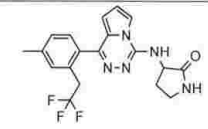
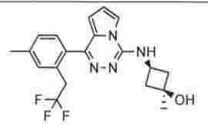
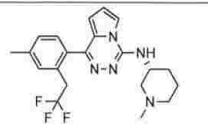
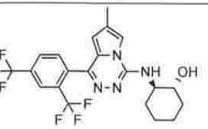
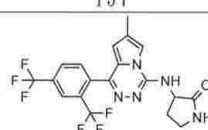
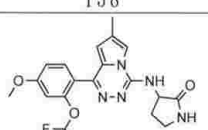
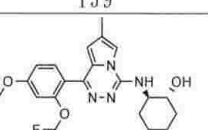
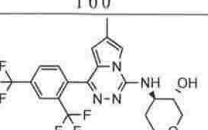
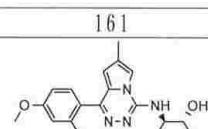
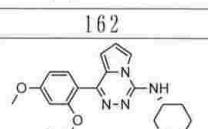
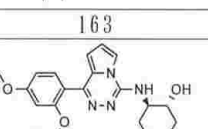
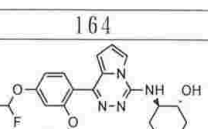
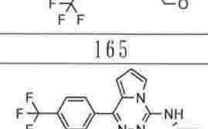
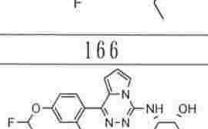
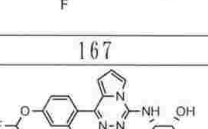
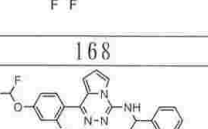
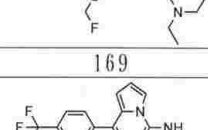
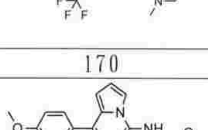
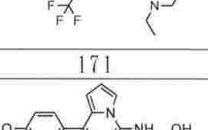
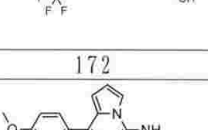
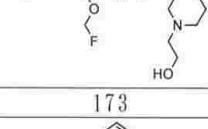
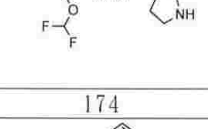
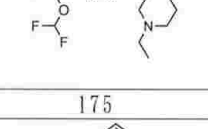
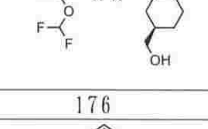
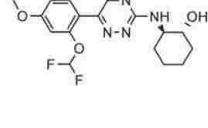
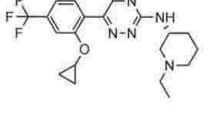
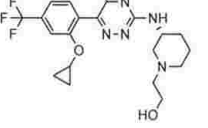
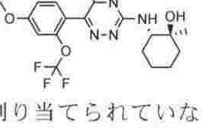
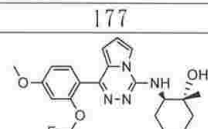
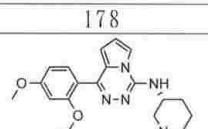
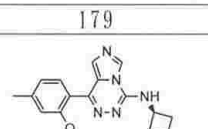
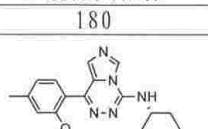
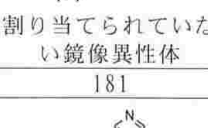
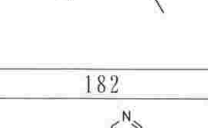
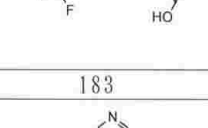
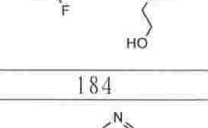
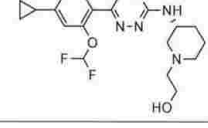
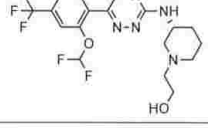
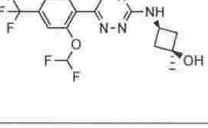
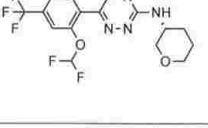
10

20

30

40

50

 157	 158	 159	 160
 161	 162	 163	 164
 165	 166	 167	 168
 169	 170	 171	 172
 173	 174	 175	 176
 177	 178	 179	 180
 181	 182	 183	 184
 185	 186	 187	 188
 189	 190	 191	 192
 193	 194	 195	 196

10

20

30

40

50

185	186	187	188
189	190	191	192
193	194	195	196
197	198	199	200
201	202	203	204
205	206	207	208
209	210	211	212
213	214	215	216

10

20

30

40

50

217	218	219	220
221	222	223	224
225	226	227	228
229	230	231	232
233	234	235	236
237	238	239	240
241	242	243	244
245	246	247	248

割り当てられていない
鏡像異性体

割り当てられていない
鏡像異性体

10

20

30

40

50

249	250	251	252
253	254	255	256
257	258	259	260
261	262	263	264
265	266	267	268
269	270	271	272
273	274	275	276
277	278	279	280

10

20

30

40

50

281	282	ラセミ化合物 283	284
285	286	287	288
289	290	291	292
293	294	295	296
297	298	299	300
301	302	303	304
305	306	307	308
309	310	311	312

10

20

30

40

50

割り当てられていない 鏡像異性体	割り当てられていない 鏡像異性体	割り当てられていない 鏡像異性体	
309	310	311	312
313	314	315	316
317	318	319	320
321	322	323	324
325	326	327	328
329	330	331	332
333	334	335	336
337	338	339	340
341	342	343	344

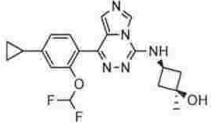
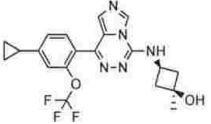
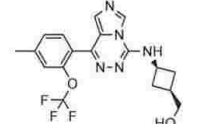
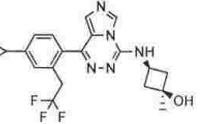
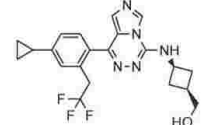
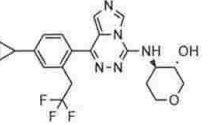
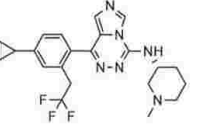
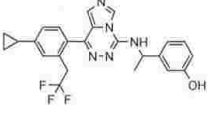
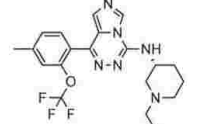
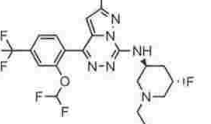
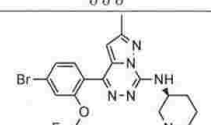
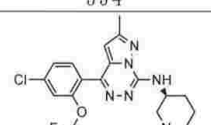
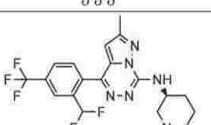
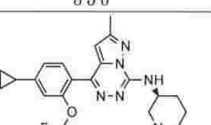
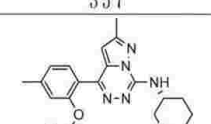
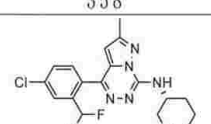
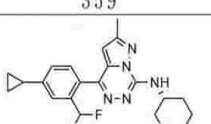
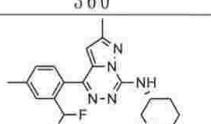
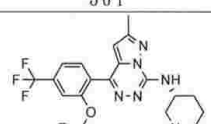
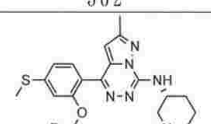
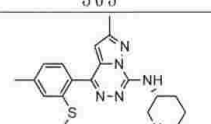
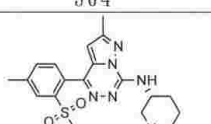
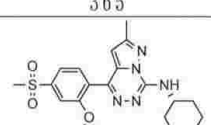
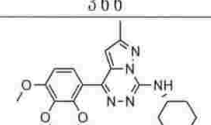
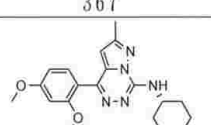
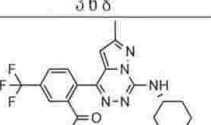
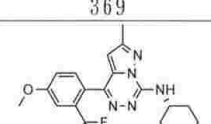
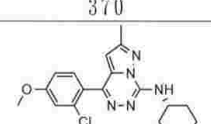
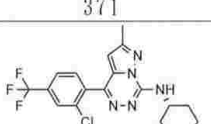
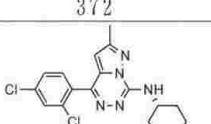
10

20

30

40

50

			
345	346	347	348
			
349	350	351	352
			
353	354	355	356
			
357	358	359	360
			
361	362	363	364
			
365	366	367	368
			
369	370	371	372
			
373	374	375	376

10

20

30

40

50

377	378	379	380
381	382	382	384
385	386	387	388
389	390	391	392
393	394	395	396
397	398	399	400
401	402		

10

20

30

40

【請求項 2】

以下から選択される化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物。

【表 1】

化合物#	名称
1	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
2	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
3	(1s, 3s)-1-メチル-3-([2-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
4	(1s, 3s)-3-([4-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
5	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R, 5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
6	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-(オキサン-3-イル)ピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
7	1-[1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]-N, N-ジメチルピペリジン-3-アミン
8	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
9	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
10	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
11	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
12	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
13	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
14	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
15	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
16	(2S)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)プロパン-2-オール
17	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
18	2-[(3R)-3-([8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
19	1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
20	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

21	2-[(3R)-3-([1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
22	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オール
23	1-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
24	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
25	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
26	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
27	1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
28	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
29	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
30	2-[(3R)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
31	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロ-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
32	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
33	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
34	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
35	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
36	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
37	1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
38	(1s,3s)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
39	8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
40	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

41	(1s, 3s)-1-メチル-3-(11-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
42	1-[4-エチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
43	1-[4-エトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
44	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
45	2-[(3R)-3-(11-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
46	(3S, 4S)-3-(11-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
47	1-(2-ブromo-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
48	(3S, 4R)-3-(11-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
49	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
50	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
51	2-[(3R)-3-(18-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
52	8-フルオロ-N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
53	N-[(3R, 5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
54	(1s, 3s)-3-(18-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
55	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-8-フルオロ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
56	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
57	2-[(3R)-3-(11-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
58	(1s, 3s)-3-(11-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
59	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

60	N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
61	2-[(3R)-3-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
62	(1S, 3R)-3-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
63	(2R)-1-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)プロパン-2-オール
64	2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エタン-1-オール
65	(2S)-1-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)プロパン-2-オール
66	1-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール
67	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(オキサン-4-イル)ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
68	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-オキソラン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
69	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
70	(2R)-1-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)プロパン-2-オール
71	(1s, 3s)-3-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
72	(1s, 3s)-3-((1-[2-クロロ-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
73	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[2R)-オキソラン-2-イル]メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
74	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
75	1-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
76	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[2S)-オキソラン-2-イル]メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
77	3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
78	(1S, 2S)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
79	(1R, 2S)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
80	(1S, 2S)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
81	(1S, 2S)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
82	1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

83	2-[(3R)-3-([1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オール
84	(1s, 3s)-3-([1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
85	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
86	2-[(3R)-3-([1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オール
87	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
88	(1s, 3s)-3-([1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
89	3-[1-([1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) エチル] フェノール
90	(1R, 2R)-2-([1-(2-(2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
91	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(1, 3-オキサゾール-2-イル) メチル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
92	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メチル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
93	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) メチル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
94	3-([1-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピシクロ [1, 1, 1] ペンタン-1-イル] メタノール
95	1-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] アミノ) ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル] フェニル] プロパン-1-オン
96	3-[1-([1-(2-(2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) エチル] フェノール
97	N-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
98	(3S, 5R)-5-([1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルピペリジン-3-オール
99	(1S, 2S)-2-([1-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
100	3-[1-([1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) エチル] フェノール
101	3-([1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) メチル] フェノール

10

20

30

40

50

102	3-[(1R)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール 又は 3-[(1S)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
103	3-[(1S)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール 又は 3-[(1R)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
104	(1s,3s)-3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
105	1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
106	(1S,3R)-3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
107	(1s,3s)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
108	(1s,3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
109	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
110	(1R,2R)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
111	(1S,2S)-2-([1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
112	(3S,4R)-4-([1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
113	(3R,4S)-4-([1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
114	(3R,4R)-4-([1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
115	(3S,4S)-4-([1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
116	3-[(8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
117	8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
118	1-(2-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
119	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

120	2-[(3R)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
121	(1S, 2S)-2-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
122	(1S, 3R)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
123	(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
124	3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
125	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-([1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル]メチル)ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
126	(1S, 2R)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1R, 2S)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール
127	(1R, 2R)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1S, 2S)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール
128	(1S, 3R)-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1R, 3S)-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール
129	(1R, 3R)-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1S, 3S)-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘプタン-1-オール
130	(1s, 3s)-3-([8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
131	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
132	(1S, 2S)-2-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
133	(1S, 2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
134	(3S, 4R)-3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
135	(3S, 4R)-1-エチル-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-4-オール

10

20

30

40

50

136	(1R, 2R)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
137	(1S, 2R)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
138	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
139	3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
140	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4- (トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミ ン
141	[(1s, 3s)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェ ニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル] メタノール
142	3-[1-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
143	2-[(3R)-3-([1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1- オール
144	(3S, 4R)-4-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピ ロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
145	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メ チルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
146	N-[(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル]メチル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオ ロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリ アジン-4-アミン
147	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]メチル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオ ロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリ アジン-4-アミン
148	8-フルオロ-N-[1-(3-メトキシフェニル)エチル]-1-[4-メトキシ-2-(トリ フルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
149	3-[1-([18-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピ ロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
150	N-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオ ロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
151	(1R, 2R)-2-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェ ニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン- 1-オール
152	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N- [(3R)-オキサン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
153	(1S, 3R)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン- 1-オール
154	3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピ ロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
155	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1H- ピラゾール-3-イル)ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
156	(1R, 2R)-2-([1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロ ロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
157	3-([1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

50

158	(1s, 3s)-1-メチル-3-((1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール	
159	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン	
160	(1R, 2R)-2-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール	
161	3-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン	
162	3-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン	10
163	(1R, 2R)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール	
164	(3S, 4R)-4-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール	
165	(3S, 4R)-4-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール	
166	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン	
167	(3S, 4R)-4-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール	
168	(1R, 2R)-2-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール	20
169	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(フルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン	
170	(3S, 4R)-3-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-4-オール	
171	(3S, 4R)-3-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール	
172	3-[1-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール	
173	2-[(3R)-3-((1-[2-(フルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール	30
174	3-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン	
175	(3S, 4R)-3-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール	
176	[(1R, 3S)-3-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル]メタノール	
177	(1R, 2R)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール	
178	1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン	40

10

20

30

40

50

179	2-[(3R)-3-([1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
180	(1S,2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール又は(1R,2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール
181	(1R,2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール又は(1S,2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール
182	1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
183	[(1s,3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
184	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
185	2-[(3R)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
186	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
187	(1s,3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
188	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-オキササン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
189	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-オキササン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
190	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
191	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
192	2-[(3R)-3-([1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
193	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
194	(1s,3s)-3-([1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
195	1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
196	1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

197	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
198	2-[(3R)-3-([1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
199	(1s,3s)-3-([1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
200	1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
201	2-[(3R)-3-([1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
202	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
203	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
204	(1s,3s)-3-([1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
205	1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
206	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
207	1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
208	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
209	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
210	N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
211	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
212	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
213	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
214	(1s,3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
215	(1S,3R)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
216	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

217	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
218	(1s, 3s)-3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
219	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
220	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
221	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール
222	(1S, 3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
223	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
224	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
225	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
226	(1s, 3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
227	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
228	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
229	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
230	N-[1-(3-メトキシフェニル)エチル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
231	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
232	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(ピリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
233	3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)メチルフェノール
234	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1H-ピラゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
235	3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
236	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
237	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
238	3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

50

239	2-[(3R)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
240	(1S,3R)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
241	(1s,3s)-1-メチル-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
242	(1R,2R)-2-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
243	(1R,2R)-2-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
244	(1s,3s)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
245	(1S,3R)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
246	(1R,2R)-2-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
247	3-[(1S)-1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール又は3-[(1R)-1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
248	3-[(1R)-1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール又は3-[(1S)-1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
249	(3S,4R)-4-([1-[4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
250	1-[4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
251	3-[1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
252	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
253	2-[(3R)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
254	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-オキサン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
255	[(1s,3s)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
256	3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
257	[(1s,3s)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール

10

20

30

40

50

258	2-[(3R)-3-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
259	3-[(1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
260	3-[(1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
261	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
262	(1S,3R)-3-((1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
263	(1s,3s)-1-メチル-3-((1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
264	[(1s,3s)-3-((1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
265	3-[(1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
266	3-[(1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
267	N-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
268	(3S,4R)-4-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール
269	3-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
270	(1R,2R)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
271	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
272	3-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン
273	(3S,4R)-4-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール
274	(3S,4S)-3-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-4-オール
275	(1s,4s)-4-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
276	3-((1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-2-オン
277	N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
278	2-[(3R)-3-((1-[4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール

10

20

30

40

50

279	8-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
280	(1R, 2R)-2-[(18-メチル-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
281	1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
282	(1R, 2R)-2-[(11-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
283	(1S, 2S)-1-メチル-2-[(11-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール及び(1R, 2R)-1-メチル-2-[(11-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
284	3-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピロリジン-2-オン
285	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
286	(1R, 2R)-2-[(1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
287	3-[(1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピロリジン-2-オン
288	3-[(1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピロリジン-2-オン
289	(3S, 4R)-1-メチル-3-[(11-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-4-オール
290	(1S, 2S)-2-[(11-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
291	[(1s, 3s)-3-[(11-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロブチル] メタノール
292	(3S, 4R)-4-[(11-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) オキサン-3-オール
293	(1S, 2S)-2-[(11-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
294	3-[(11-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピロリジン-2-オン
295	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
296	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
297	3-[1-[(11-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) エチル] フェノール
298	(1s, 3s)-3-[(11-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール

10

20

30

40

50

299	(1s, 3s)-3-([1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オ ール
300	(1R, 2R)-2-([1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
301	2-[(3R)-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチ ル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリ ジン-1-イル]エタン-1-オール
302	(1S, 3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イ ミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オ ール
303	3-[1-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
304	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1- メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
305	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタ ン-1-オール
306	(1R, 2R)-2-([1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
307	(1R, 2R)-2-([1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
308	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1S)-1-(ピリジ ン-3-イル)エチル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン又は 1- [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(ピリジン- 3-イル)エチル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
309	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(ピリジ ン-3-イル)エチル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン又は 1- [4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1S)-1-(ピリジン- 3-イル)エチル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
310	(1S, 2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダ ゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサ ン-1-オール又は (1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシク ロヘキサン-1-オール
311	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダ ゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサ ン-1-オール又は (1S, 2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシク ロヘキサン-1-オール
312	1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピ ペリジン-3-イル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
313	(3S, 4R)-4-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチ ル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オキサ ン-3-オール
314	[(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノ ール
315	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル)フェニル]イミダ ゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1- オール

10

20

30

40

50

316	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
317	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
318	(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
319	(1s, 3s)-3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
320	3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
321	(1R, 2R)-2-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
322	(3S, 4R)-4-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
323	3-[1-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
324	N-[3-(メトキシメチル)シクロブチル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
325	2-[3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]プロパン-2-オール
326	N-[3-(メトキシメチル)シクロブチル]-1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
327	2-[3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]プロパン-2-オール
328	3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン
329	1-メチル-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-2-オン
330	3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン
331	(3S, 4R)-4-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
332	(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
333	3-([1-[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
334	(3S, 4R)-4-([1-[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
335	[1-メチル-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール

10

20

30

40

50

336	[(1r, 3r)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
337	[3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
338	2-[3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]プロパン-2-オール
339	2-[3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]プロパン-2-オール
340	[(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
341	[(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
342	[(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
343	[(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
344	(1s, 3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
345	(1s, 3s)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
346	(1s, 3s)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
347	[(1s, 3s)-3-([1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
348	(1s, 3s)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
349	[(1s, 3s)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
350	3-([1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
351	(3S, 4R)-4-([1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
352	1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
353	(1S, 3R)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール

10

20

30

40

50

354	3-[1-([1-[4-シクロプロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
355	2-[(3R)-3-([1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
356	4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
357	4-[4-プロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
358	4-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
359	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
360	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
361	4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
362	4-[4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
363	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
364	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
365	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
366	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-[4-(メチルスルファニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
367	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-[4-メチル-2-(メチルスルファニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
368	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[2-(メタンスルホニル)-4-メチルフェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
369	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-(メタンスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
370	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
371	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
372	2-(7-[[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]アミノ]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
373	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
374	4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン

10

20

30

40

50

375	4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
376	4-(2, 4-ジクロロフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
377	4-(4-クロロフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
378	3-(ジフルオロメトキシ)-4-(7-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]アミノ)-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル ベンゾニトリル
379	4-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
380	(1s, 3s)-3-([4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
381	(1R, 2R)-2-([4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
382	(1R, 2R)-2-([2-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
383	3-[1-([4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)エチル]フェノール
384	(3S, 4R)-4-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)オキササン-3-オール
385	(1R, 2R)-2-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
386	3-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
387	(1s, 3s)-3-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
388	(1s, 3s)-1-メチル-3-([2-メチル-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
389	(1R, 2R)-2-([2-メチル-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
390	(1s, 3s)-1-メチル-3-([2-メチル-4-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
391	(1s, 3s)-3-([4-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
392	(1R, 2R)-2-([4-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
393	3-([4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

50

394	(1R, 2R)-2-([4-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
395	3-[1-([4-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)エチル]フェノール
396	3-([4-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
397	(1s, 3s)-1-メチル-3-([4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
398	(1R, 2R)-2-([4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
399	(1s, 3s)-3-([1-[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
400	(3S, 4S)-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-4-オール
401	(1S, 2R)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
402	(3S, 4R)-4-([1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール

10

20

【請求項 3】

以下から選択される化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体、遊離塩基及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物。

30

40

50

【表 2】

化合物#	名称
2	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
12	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-7-メチル -N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
13	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチル- N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
14	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-7-メ チル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
19	1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N- [(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
23	1-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N- [(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
24	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7- メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
25	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-7-メチル- N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
34	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)- 1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリア ジン-4-アミンホルメート
35	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニ ル]-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] ト リアジン-4-アミン塩酸塩
37	1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]- N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
42	1-[4-エチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N- [(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
74	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N- [(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミントリフルオロアセテート
95	1-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-[(3R)-1-メチルピペリ ジン-3-イル]アミノ)ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1- イル]フェニル]プロパン-1-オンホルメート
134	(3S, 4R)-3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]- 7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミ ノ)-1-エチルピペリジン-4-オールホルメート
145	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]- N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート

10

20

30

40

50

184	2-[(3R)-3-({1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オールホルメート
185	2-[(3R)-3-({1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オールホルメート
186	2-[(3R)-3-({1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オールホルメート
190	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
191	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
192	2-[(3R)-3-({1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オールホルメート
193	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
216	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
228	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
250	1-[4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
261	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
278	2-[(3R)-3-({1-[4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オールホルメート
279	8-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
281	1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
317	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミンホルメート
357	4-[4-プロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート
358	4-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート

10

20

30

40

50

359	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミンホルメート
360	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミンホルメート
361	4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミンホルメート
363	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミンホルメート
364	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミンホルメート
368	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[2-(メタンスルホニル)-4-メチルフェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミントリフルオロアセテート
369	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-(メタンスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミントリフルオロアセテート
372	2-(7-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]アミノ)-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドホルメート

10

20

30

40

50

【請求項 4】

治療有効量の請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は薬学的に許容される塩、及び 1 種又は複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させることを必要とする対象において、NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させるための方法であって、対象に有効量の請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 6】

アルツハイマー病、前頭側頭型認知症 (FTD)、ハンチントン病、パーキンソン病、周術期神経認知障害、心停止後認知障害、脳卒中後認知障害、敗血症、敗血症関連脳症、くも膜下出血、黄斑変性、網膜新生血管、ブドウ膜炎、結腸炎、内皮機能不全、痛風、偽痛風、移植片対宿主病 (GVHD)、全身性紅斑性狼瘡-ループス腎炎、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、嚢胞性線維症、鎌状赤血球症、VCP 関連疾患、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH)、筋萎縮、遺伝性及び後天性ミオパチー、例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)、痛覚過敏、多発性硬化症関連神経障害性疼痛、急性腎障害、慢性結晶腎症、慢性腎臓疾患、喘息及びアレルギー性気道炎症、糖尿病関連アテローム性動脈硬化、糖尿病性脳症、糖尿病性腎臓疾患、膵島移植拒絶、肥満関連腎疾患、シュウ酸誘導腎症、腎線維症、腎性高血圧、I 型糖尿病、II 型糖尿病、乾癬、化膿性汗腺炎、アテローム性動脈硬化、並びにサイトカイン放出症候群 (CRS) から選択される、請求項 5 に記載の NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させる方法。

【請求項 7】

化合物の有効量が、約 0.001 mg/kg/日～約 500 mg/kg/日の範囲である、請求項 5～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

アルツハイマー病、前頭側頭型認知症（FTD）、ハンチントン病、パーキンソン病、周術期神経認知障害、心停止後認知障害、脳卒中後認知障害、敗血症、敗血症関連脳症、くも膜下出血、黄斑変性、網膜新生血管、ブドウ膜炎、結腸炎、内皮機能不全、痛風、偽痛風、移植片対宿主病（GVHD）、全身性紅斑性狼瘡－ループス腎炎、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、嚢胞性線維症、鎌状赤血球症、VCP 関連疾患、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）、筋萎縮、遺伝性及び後天性ミオパチー、痛覚過敏、多発性硬化症関連神経障害性疼痛、急性腎障害、慢性結晶腎症、慢性腎臓疾患、喘息及びアレルギー性気道炎症、糖尿病関連アテローム性動脈硬化、糖尿病性脳症、糖尿病性腎臓疾患、膵島移植拒絶、肥満関連腎疾患、シュウ酸誘導腎症、腎線維症、腎性高血圧、I 型糖尿病、II 型糖尿病、乾癬、化膿性汗腺炎、アテローム性動脈硬化、並びにサイトカイン放出症候群（CRS）から選択される、NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させるのに使用するための請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

化合物の有効量が、約 0.001 mg/kg/日～約 500 mg/kg/日の範囲である、請求項 8 に記載の化合物の使用。

20

【請求項 10】

NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させることを必要とする対象において、NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させるための医薬組成物の調製での、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用であって、対象に有効量の化合物又はその形態を、薬学的に許容される賦形剤の 1 種又は複数と混合して投与することを含む使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2022 年 8 月 24 日に出願された PCT 出願第 PCT/US2022/075421 号、及び 2022 年 2 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 63/311,463 号の利益及びそれに対する優先権を主張し、その内容は、参照によりその全体が、また、いかなる目的でも本明細書に組み込まれる。

本発明は、NOD 様受容体タンパク質 3（NLRP3）インフラマソーム経路の阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、前記化合物を調製するための方法、前記化合物を含む医薬組成物、様々な疾患及び障害の処置における前記化合物並びにそれらを含む医薬を使用する方法と、NLRP3 により媒介される疾患及び障害におけるそれらの使用にも関する。

【背景技術】

40

【0002】

インフラマソームという用語は、炎症性カスパーゼの活性化を誘発する分子プラットフォーム及びインターロイキン 1（IL-1）ファミリーサイトカインのプロセッシングを記述するために、Martinon らにより名付けられた（Fabio Martinon et al., Mol Cell 10(2):417-26, 2002）。インフラマソームは、先天性免疫系の一部である。インフラマソーム活性化は、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン（NOD）様受容体（NLR）、カスパーゼ動員ドメインを含むアダプターアポトーシス関連スペックタンパク質（ASC）及びエフェクタープロテアーゼカスパーゼ-1を含む多重タンパク質複合体の組立により開始する。複合体の組立により、カスパーゼ-1の活性化及び成熟した炎症誘発性サイトカイン、例えば IL-1β 及び IL-18 の放出が引き起こされる

50

。

インフラマソームのうち、NLRファミリーNACHT、LRR及びPYDドメイン含有タンパク質3（NLRP3）インフラマソームは、広範に研究されており、広範囲の刺激により活性化されることが見出されている。NLRP3活性化の制御機構は、最近の概説論文（Seungwha Paik et al., Cell Mol Immunol 18(5):1141-1160, 2021）で要約されている。

【0003】

NLRP3活性化は、加齢の分子副産物を含む様々な感染性、非感染性分子、運動不足及び栄養過剰により誘発される。これは、活性化すると、炎症性サイトカインIL-1 β 及びIL-18の下流生成を増進する。NLRP3の機能獲得変異は、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）を含むいくつかの遺伝的障害に関連する。さらに、NLRP3は、多数の一般的なI）自己免疫性、II）自己炎症性、III）神経変性、IV）心血管性、並びにV）神経筋及び筋変性疾患に結び付けられる、例えば（Matthew S J Mangan et al., Nat Rev Drug Discov 17(8):588-606, 2018; Corcoran et al., Pharmacol Rev 73(3):968-1000, 2021; Dubuisson et al., Cells 10(11):3023, 2021）。インフラマソーム活性化は、網膜色素上皮（RPE）細胞でも確認されており、RPE機能不全及び変性の原因要素であることが提案されている（Gao et al., Mediators Inflamm 2015:690243, 2015）。さらに、NLRP3活性化は、重度COVID-19の症例、並びに細胞ベース治療薬及び生物学的処置によって引き起こされるサイトカイン放出症候群（CRS）に関連する（Tracey L Freeman and Talia H Swartz Front Immunol 11:1518, 2020; Lin et al., PLoS Pathog 6;15(6):e1007795, 2019）。

したがって、NLRP3インフラマソーム阻害剤は、これらの疾患に対する臨床的に新規な治療法としての（clinically as novel therapies for these diseases）単一又は組合せの作用剤として使用され得る。したがって、これらのインフラマソーム関連疾患、障害、例えば自己炎症性発熱症候群、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、鎌状赤血球症、慢性肝疾患、非アルコール依存性脂肪性肝炎（NASH）、痛風、高シュウ酸尿症、偽痛風（軟骨石灰化症）、I型／II型糖尿病及び関連合併症（例えば腎症、網膜症）、線維症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息及びアレルギー性気道炎症、神経炎症関連障害（例えば多発性硬化症、脳感染症、急性傷害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病）、神経筋及び筋変性疾患、アテローム性動脈硬化及び心血管系リスク（例えば心血管系リスク低下（CvRR）、高血圧）、化膿性汗腺炎、創傷治癒及び瘢痕形成、並びにがん（例えば結腸がん、肺がん、骨髄増殖性腫瘍、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症）に対する新たな、及び／又は代替の処置を提供するNLRP3インフラマソーム経路の阻害剤の需要がある。

参考文献：

10

20

30

40

50

Fabio Martinon, Kimberly Burns, Jürg Tschopp The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta Mol Cell 10(2):417-26, 2002.

Seungwha Paik, Jin Kyung Kim, Prashanta Silwal, Chihiro Sasakawa, Eun-Kyeong Jo An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation Cell Mol Immunol 18(5):1141-1160, 2021.

Matthew S J Mangan, Edward J Olhava, William R Roush, H Martin Seidel, Gary D Glick, Eicke Latz Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases Nat Rev Drug Discov 17(8):588-606, 2018

10

Sarah Corcoran, Reena Halai, Matthew A Coope Pharmacological Inhibition of the Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome with MCC950 Pharmacol Rev 73(3):968-1000, 2021

Nicolas Dubuisson, Romain Versele, María A Davis-López de Carrizosa, Camille M Selvais, Sonia M Brichard, Michel Abou-Samra Walking down Skeletal Muscle Lane: From Inflammasome to Disease Cells 10(11):3023, 2021

Jiangyuan Gao, Ruozhou Tom Liu, Sijia Cao, Jing Z Cui, Aikun Wang, Eleanor To, Joanne A Matsubara NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration Mediators Inflamm 2015:690243, 2015

20

Tracey L Freeman and Talia H Swartz Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19 Front Immunol 11:1518, 2020

Lan Lin, Lei Xu, Weihua Lv, Li Han, Yaozu Xiang, Lei Fu, Meilin Jin, Rui Zhou, Huanchun Chen, Anding Zhang An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLS) PLoS Pathog 6;15(6):e1007795, 2019

【発明の概要】

【0004】

本発明は、化合物又はその薬学的に許容される塩、化合物がNLRP3インフラマソーム経路を阻害するその医薬組成物を提供する。本発明は、NLRP3に関連した疾患及び／又は障害を処置又は防止する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法をさらに提供する。

30

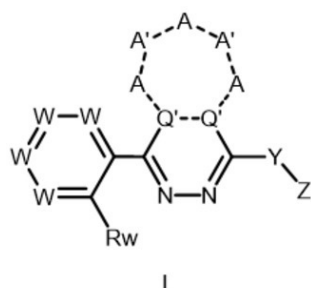
本発明の様々な態様は、本明細書に記載されている。

【0005】

本出願は、式Iの化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体及び互変異性体形態からなる群から選択される、化合物を開示する。

【0006】

【化1】



40

【0007】

(式中、

R_wは、水素、C₁₋₆アルキル（例えば、CH₃）、C₂₋₈アルキニル、ハロゲン（例えば

50

、F、Cl)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば、 OCH_3)、ハロ- C_{1-4} アルキル(例えば、 CHF_2 、 CF_3)、ハロ- C_{1-4} アルコキシ(例えば、 $OCHF_2$ 、 OCF_3)、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、チオール、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-S(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、シクロアルキル、 CHR_{1a} 、 $(C=O)R_{1a}$ 、 OR_{1a} 、 NR_{1b} 、 $S(=O)R_{1a}$ 、 $S(=O)_2R_{1a}$ 、 $O(C=O)R_{1a}$ 、 $(C=O)OR_{1a}$ 、 $NR_{1b}(C=O)R_{1b}$ 、 $(C=O)NR_{1b}$ 、 $(C=O)N(R_{1b})_2$ 、 $NR_{1b}(C=O)OR_{1a}$ 、 $O(C=O)NR_{1b}$ 、 $ONR_{1b}(C=NR_{1b})NR_{1b}$ 、 $NR_{1b}S(=O)_2$ 又は $S(=O)_2NR_{1b}$ であり、各 C_{1-6} アルキル、複素環(例えば、2,5-ジヒドロフラン-3-イル)、ヘテロアリール及びアリールは、 R_5 から各々選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、

各Wは、独立して、CH、 CR' 又はNであり、

各Q'は、独立して、N、C又はCHであり、

各Aは、独立して、CH、 CH_2 、 CR_a 、 CHR_a 、 CR_4 、 CHR_4 、N、NH、 NR_a 、 NR_4 、S又はOであり、

各A'は、独立して、存在しないか、CH、 CH_2 、 CR_a 、 CHR_a 、 CR_4 、 CHR_4 、N、NH、 NR_a 、 NR_4 、S又はOであり、

【0008】

各 R_a は、独立して、水素、ジュウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR_2$ 、 $=O$ 、 $=N-OR_2$ 、 $-SR_2$ 、 $-S(=O)R_2$ 、 $-S(=O)_2R_2$ 、 $-N(R_2)_2$ 、 $-NR_2S(=O)(=NR_2)R^2$ 、 $-NR_2S(=O)_2R_2$ 、 $-S(=O)_2N(R_2)_2$ 、 $-C(=O)R_2$ 、 $-OC(=O)R_2$ 、 $-C(=O)OR_2$ 、 $-OC(=O)OR_2$ 、 $-C(=O)N(R_2)_2$ 、 $-OC(=O)N(R_2)_2$ 、 $-NR_2C(=O)R_2$ 、 $-P(=O)(R_2)_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $(C_{1-4}アルキル)_2$ 、ハロ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、アリール又は単環式ヘテロアリールであり、

各--は、結合が存在しないこと、又は単一若しくは二重結合を表し、

Yは、 $C(R_{1a})_2$ 、 $C=O$ 、O、 NR_{1b} 又は結合であり、

各 R_{1a} は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ジュウテロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル、アミノ又はヒドロキシー- C_{1-4} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル又はアリールであり、

各 R_{1b} は、独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ジュウテロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル又はヒドロキシー- C_{1-4} アルキルであり、

各R'は、独立して、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 G_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ジュウテロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル(例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル)、ハロ- C_{1-4} アルコキシ(例えば、トリフルオロメトキシ)、ヒドロキシー- C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はシアノであり、

【0009】

各Zは、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、ジュウテロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシー- C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、NH(ヒドロキシー- C_{1-6} アルキル)、NH(C_{1-6} アルコキシ)であり、各Zは、OH、 NH_2 、 $-CO_2H$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアアルキル、 C_{2-6} アシル、 C_{2-6} アルカン酸、 C_{2-6} アルカノエートエステル又はヘテロシクリルで置換されていてもよく、ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキルは、 R_2 から各々選択される1、2、3、4又は5個の置換基で各々置換されていてもよい、N、O及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子環員を有する飽和又は部分的不飽和3~7員単環式、6~10員二環式又は13~16員多環式環系であり、

【0010】

R_2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシー- C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

、ジウテリウム-C₁₋₄アルキル、ハロ-C₁₋₄アルキル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、(C₁₋₄アルキル)₂アミノ、ハロ-C₁₋₄アルキルアミノ、(ハロ-C₁₋₆アルキル)₂アミノ、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキルアミノ、アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキルアミノ)₂C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル-C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC₁₋₄アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C₁₋₄アルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアミノ-C₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル-C₁₋₄アルコキシ、ヘテロシクリルアミノ-C₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル及びフェニル-C₁₋₄アルコキシから独立して選択され、

ヘテロアリールは、N、O又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子環員を有する5～6員単環式又は6～10員二環式環系であり、

ヘテロシクリルは、N、O及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子環員を有する飽和又は部分的不飽和3～7員単環式、6～10員二環式又は13～16員多環式環系であり、

【0011】

C₃₋₁₀シクロアルキルは、飽和又は部分的不飽和3～7員単環式環系であり、

フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀シクロアルキルの各インスタンスは、R₃から各々選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、

R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₄アルキル、ジウテロ-C₁₋₄アルキル、ハロ-C₁₋₄アルキル、アミノ、C₁₋₄アルコキシ及びハロ-C₁₋₄アルコキシから独立して選択され、

各R₄は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₄アルキル、ジウテロ-C₁₋₄アルキル、ハロ-C₁₋₄アルキル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、(C₁₋₄アルキル)₂アミノ、C₁₋₄アルコキシ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びフェニルから独立して選択され、

ヘテロアリールは、N、O及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子環員を有する5～6員単環式、又は9～10員二環式環系であり、

ヘテロシクリルは、N、O及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子環員を有する飽和又は部分的不飽和3～7員単環式又は9～10員二環式環系であり、

フェニル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルの各インスタンスは、R₅から各々選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、

R₅は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、C₁₋₄アルキル、ジウテロ-C₁₋₄アルキル、ハロ-C₁₋₄アルキル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、(C₁₋₄アルキル)₂アミノ、アミノC₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ハロ-C₁₋₄アルコキシ及びC₃₋₁₀シクロアルキルから独立して選択される)

【0012】

本発明の別の態様は、式IIの構造を有する化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物を提供する。

【0013】

10

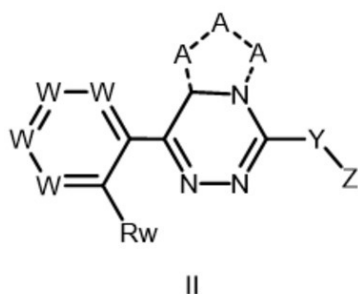
20

30

40

50

【化 2】



10

(式中、

各Wは、独立して、CH、CR'又はNであり、

各Aは、独立して、CH、CH₂、CR_a、CR₄、N、NH又はNR₄であり、

各—は、単一又は二重結合を表し、

Yは、NR_{1b}又は結合であり、各R_wは、水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルコキシ、ハロ—C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はハロ—C₁₋₄アルコキシであり、各R_{1b}は、独立して、水素、C₁₋₄アルキル、ジュウテロ—C₁₋₄アルキル、ハロ—C₁₋₄アルキル又はヒドロキシ—C₁₋₄アルキルであり、各Zは、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₁₋₄アルキル、ジュウテロ—C₁₋₄アルキル、ハロ—C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ—C₁₋₈アルキル、NH（ヒドロキシ—C₁₋₆アルキル）、NH（C₁₋₆アルコキシ）であり、各Zは、

20

OH、NH₂、—CO₂H、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₂₋₆アシル、C₂₋₆アルカン酸、C₂₋₆アルカノエートエステル又はヘテロシクリルで置換されていてもよく、ヘテロシクリルは、N、O及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子環員を有する飽和又は部分的不飽和3～7員単環式、6～10員二環式又は13～16員多環式環系であり、各々は、R₂から各々選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されていてもよく、R₂は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₄アルキル、ジュウテロ—C₁₋₄アルキル、ハロ—C₁₋₄アルキル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、ハロ—C₁₋₄アルキルアミノ、(ハロ—C₁₋₆アルキル)₂アミノ、ヒドロキシ—C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシ—C₁₋₄アルキル—アミノ、アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、(C₁₋₄アルキルアミノ)₂C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロ—C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル—C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル—アミノ、C₃₋₁₀シクロアルキル—アミノ—C₁₋₄アルキル、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル—アミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル—C₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル—アミノ、ヘテロシクリル—アミノ—C₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル—C₁₋₄アルコキシ、ヘテロシクリル—アミノ—C₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル、及びフェニル—C₁₋₄アルコキシから独立して選択され、

30

ヘテロアリールは、N、O及びSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子環員を有する5～6員単環式又は6～10員二環式環系であり、

ヘテロシクリルは、N、O及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子環員を有する飽和又は部分的不飽和3～7員単環式、6～10員二環式又は13～16員多環式環系であり、

40

C₃₋₁₀シクロアルキルは、飽和又は部分的不飽和3～7員単環式環系であり、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はC₃₋₁₀シクロアルキルの各インスタンスは、R₃から各々選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく、R₃は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₄アルキル、ジュウテロ—C₁₋₄アルキル、ハロ—C₁₋₄アルキル、アミノ、C₁₋₄アルコキシ、及びハロ—C₁₋₄アルコキシから独

50

立して選択され、

R' は、H、置換又は非置換シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-4} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、ヒドロキシー- C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよいアリールから選択され、

各 R_a は、独立して、H、ジウテリウム、ハロゲン、-CN、-OH、-OR₂、=O、=N-OR₂、-SR₂、-S(=O)R₂、-S(=O)₂R₂、-N(R₂)₂、-NR₂S(=O)(=NR₂)R₂、-NR₂S(=O)₂R₂、-S(=O)₂N(R₂)₂、-C(=O)R₂、-OC(=O)R₂、-C(=O)OR₂、-OC(=O)OR₂、-C(=O)N(R₂)₂、-OC(=O)N(R₂)₂、-NR₂C(=O)R₂、-P(=O)(R₂)₂、 C_{1-4} アルキル、(C_{1-4} アルキル)₂、ハロ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、アリール又は単環式ヘテロアリールであり、

R₄は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ又は C_{1-4} アルキルから独立して選択される)

【0014】

本発明は、治療有効量の、本明細書で開示されている式Iの化合物の定義による化合物、若しくはその形態、又はその薬学的に許容される塩、及び1種又は複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、NLRP3活性に関連した疾患及び／又は障害の処置に有用である。別の態様では、本発明は、治療有効量の、本明細書で開示されている式I若しくはその部分式の化合物の定義による化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び1種若しくは複数の治療剤を含む組合せ、詳細には医薬的組合せを提供する。別の態様では、本発明は、医薬として使用するための本明細書で開示されている組合せ、詳細には医薬的組合せを提供する。

【0015】

別の態様では、本発明は、NLRP3シグナル伝達が病変及び／若しくは症状に寄与する疾患又は障害、並びに／又は前記疾患若しくは障害の進展の処置に使用するのための、本明細書で開示されている式I若しくはその部分式の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。別の態様では、本発明は、NLRP3シグナル伝達が病変及び／若しくは症状に寄与する疾患又は障害、並びに／又は前記疾患若しくは障害の進展を処置する方法であって、治療有効量の、本明細書で開示されている式I若しくはその部分式の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。別の態様では、本発明は、NLRP3インフラマソーム活性を阻害することを必要とする対象において、NLRP3インフラマソーム活性を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、本明細書で開示されている式Iの化合物、又はその形態、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【0016】

本発明の別の態様は、本明細書で開示されている式I又はその部分式の化合物、又はその薬学的に許容される塩の医薬としての使用に関する。

本発明の別の態様は、医薬としての使用のための、本明細書で開示されている式I又はその部分式の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

本発明の別の態様は、インフラマソーム関連疾患／障害、免疫疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患及び自己炎症性疾患から選択される疾患又は障害の処置に使用するのための、本明細書で開示されている式I又はその部分式の化合物、又はその薬学的に許容される塩も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、以下から選択される化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物を提供する。

【0018】

10

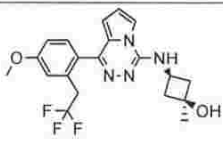
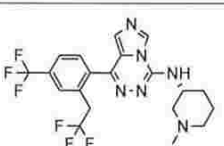
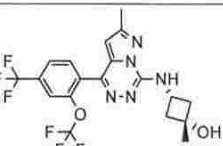
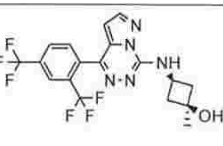
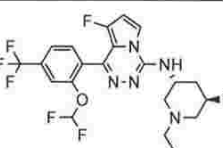
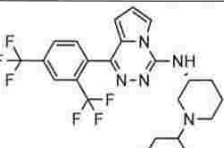
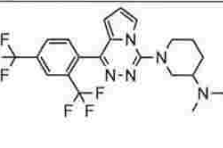
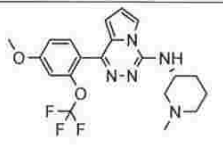
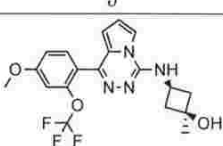
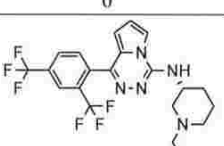
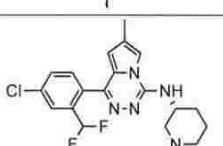
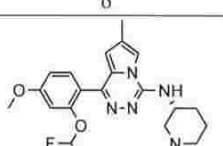
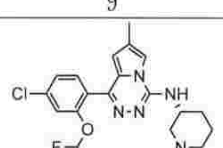
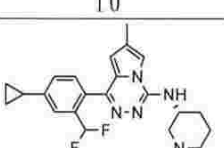
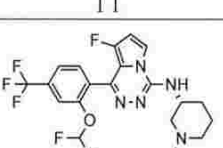
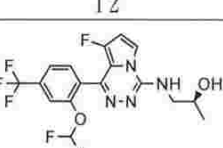
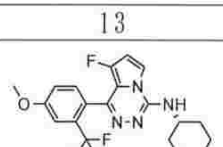
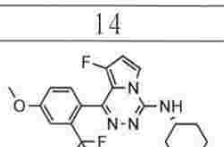
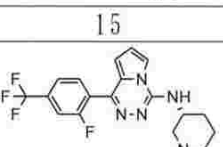
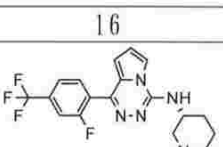
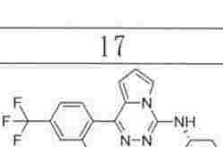
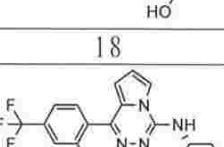
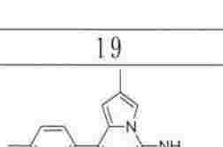
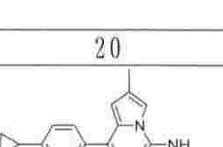
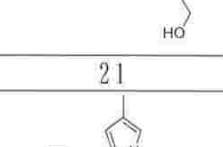
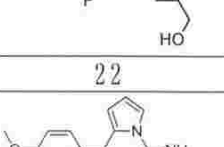
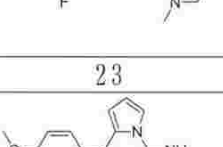
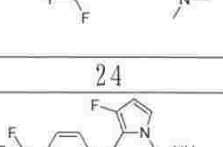
20

30

40

50

【化 3】

			
1	2	3	4
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18	19	20
			
21	22	23	24
			
25	26	27	28

10

20

30

40

50

25	26	27	28
29	30	31	32
33	34	35	36
37	38	39	40
41	42	43	44
45	46	47	48
49	50	51	52
53	54	55	56
57	58	59	60

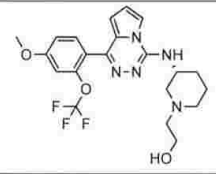
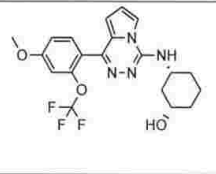
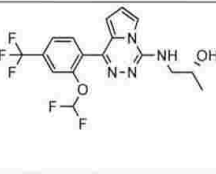
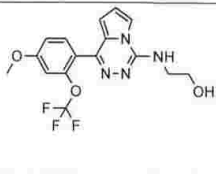
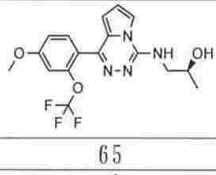
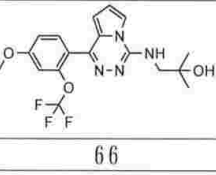
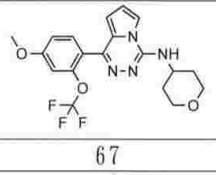
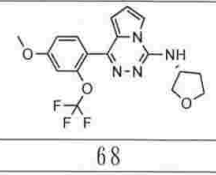
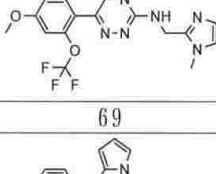
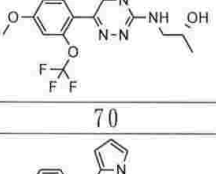
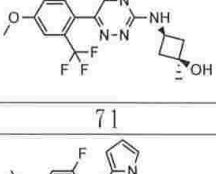
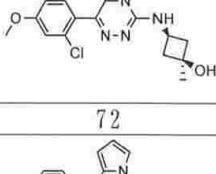
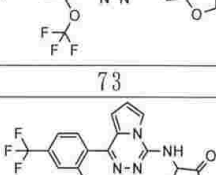
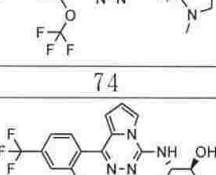
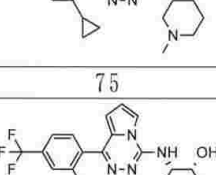
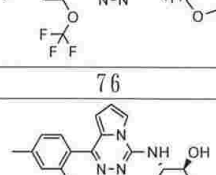
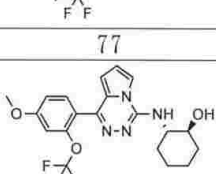
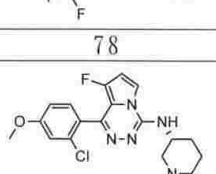
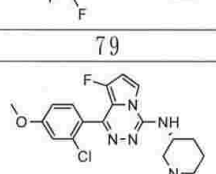
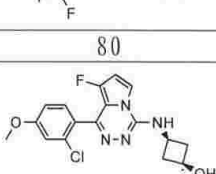
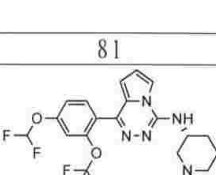
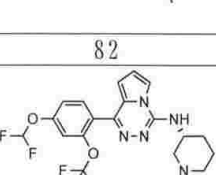
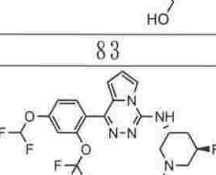
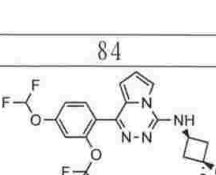
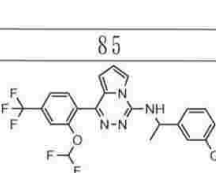
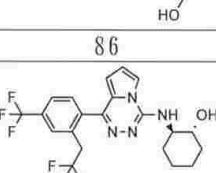
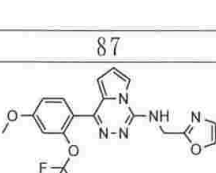
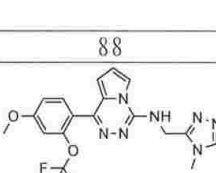
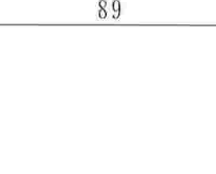
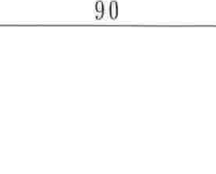
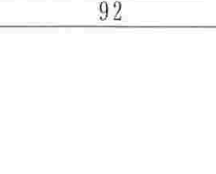
10

20

30

40

50

			
61	62	63	64
			
65	66	67	68
			
69	70	71	72
			
73	74	75	76
			
77	78	79	80
			
81	82	83	84
			
85	86	87	88
			
89	90	91	92

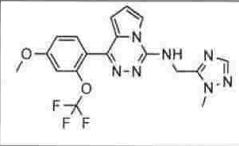
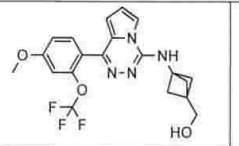
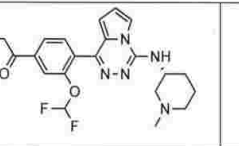
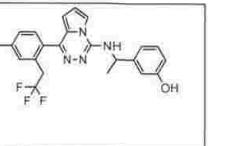
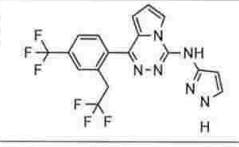
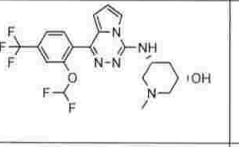
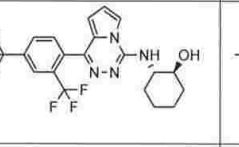
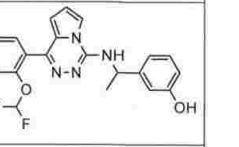
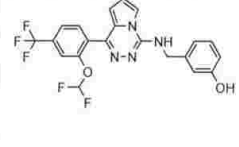
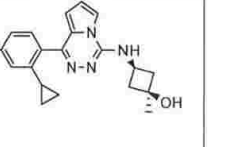
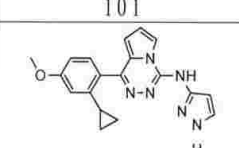
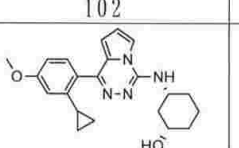
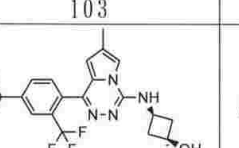
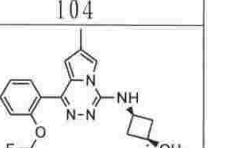
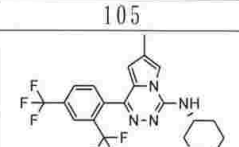
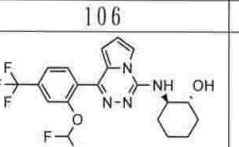
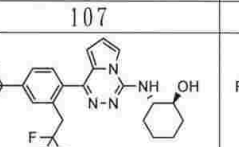
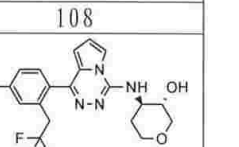
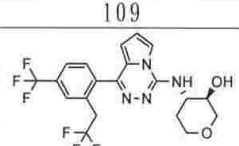
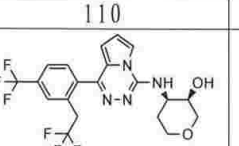
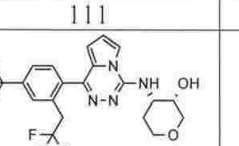
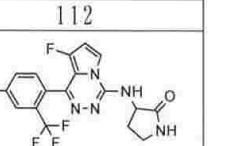
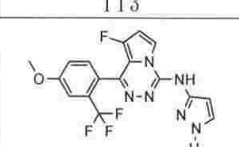
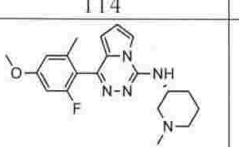
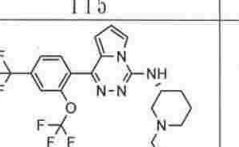
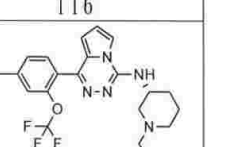
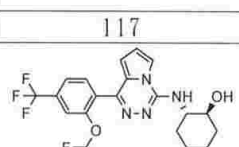
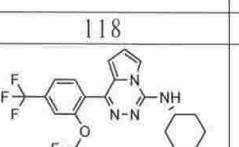
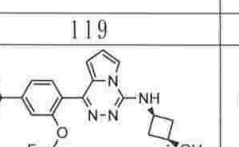
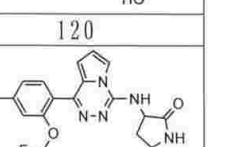
10

20

30

40

50

			
93	94	95	96
			
97	98	99	100
	割り当てられていない鏡像異性体		
101	102	103	104
			
105	106	107	108
			
109	110	111	112
			
113	114	115	116
			
117	118	119	120
			
121	122	123	124

10

20

30

40

50

125	126	127	128
129	130	131	132
133	134	135	136
137	138	139	140
141	142	143	144
145	146	147	148
149	150	151	152
153	154	155	156

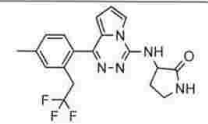
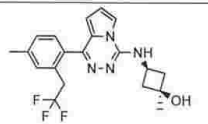
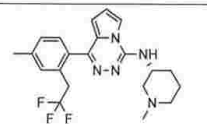
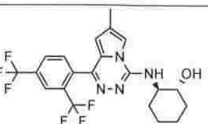
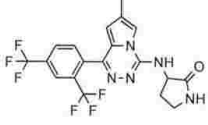
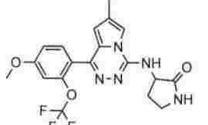
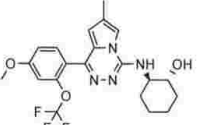
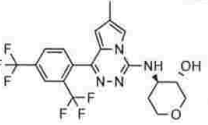
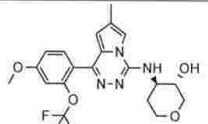
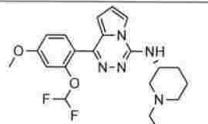
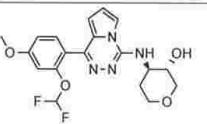
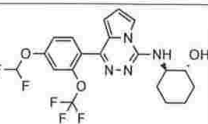
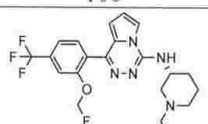
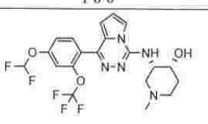
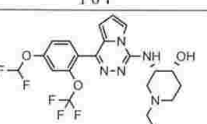
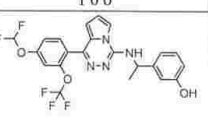
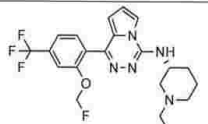
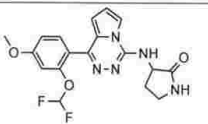
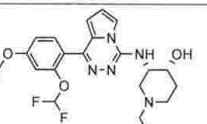
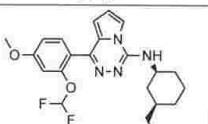
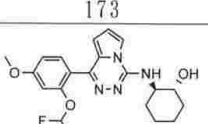
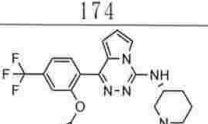
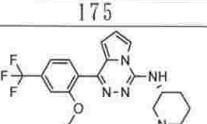
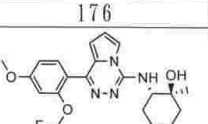
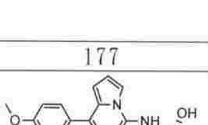
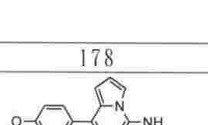
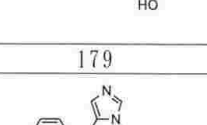
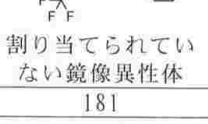
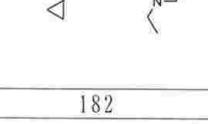
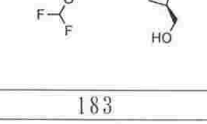
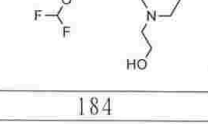
10

20

30

40

50

			
157	158	159	160
			
161	162	163	164
			
165	166	167	168
			
169	170	171	172
			
173	174	175	176
			
177	178	179	180
			
181	182	183	184
			
185	186	187	188

10

20

30

40

50

185	186	187	188
189	190	191	192
193	194	195	196
197	198	199	200
201	202	203	204
205	206	207	208
209	210	211	212
213	214	215	216

10

20

30

40

50

217	218	219	220
221	222	223	224
225	226	227	228
229	230	231	232
233	234	235	236
237	238	239	240
241	242	243	244
245	246	247 割り当てられていない 鏡像異性体	248 割り当てられていない 鏡像異性体

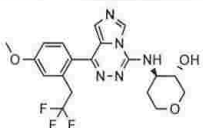
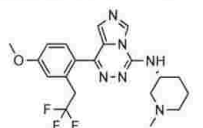
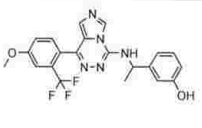
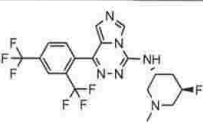
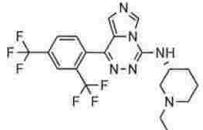
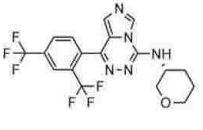
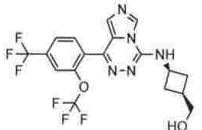
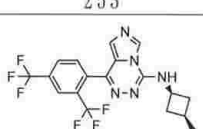
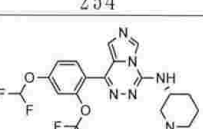
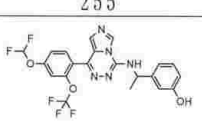
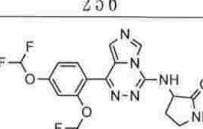
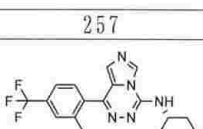
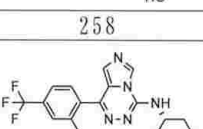
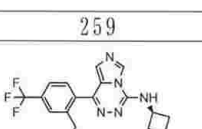
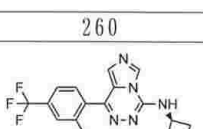
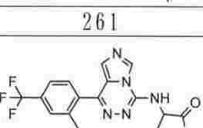
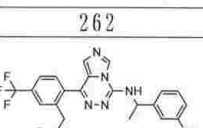
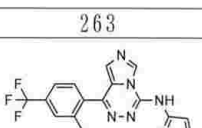
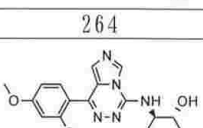
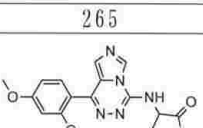
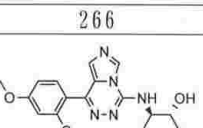
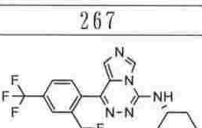
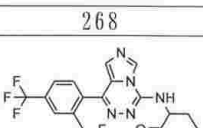
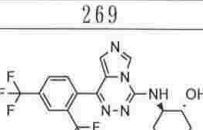
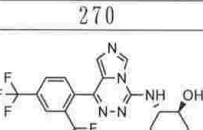
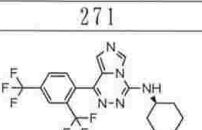
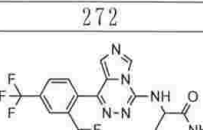
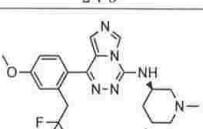
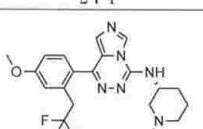
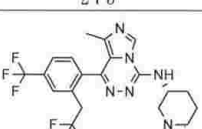
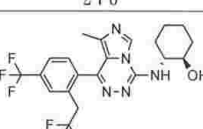
10

20

30

40

50

 249	 250	 251	 252
 253	 254	 255	 256
 257	 258	 259	 260
 261	 262	 263	 264
 265	 266	 267	 268
 269	 270	 271	 272
 273	 274	 275	 276
 277	 278	 279	 280

10

20

30

40

50

		ラセミ化合物 283		
281	282	283		284
			288	
285	286	287	288	
			292	
289	290	291	292	
			296	
293	294	295	296	
			300	
297	298	299	300	
			304	
301	302	303	304	
			308	
305	306	307	308	
			312	
309	310	311	312	

10

20

30

40

50

割り当てられていない鏡像異性体	割り当てられていない鏡像異性体	割り当てられていない鏡像異性体	
309	310	311	312
313	314	315	316
317	318	319	320
321	322	323	324
325	326	327	328
329	330	331	332
333	334	335	336
337	338	339	340
341	342	343	344

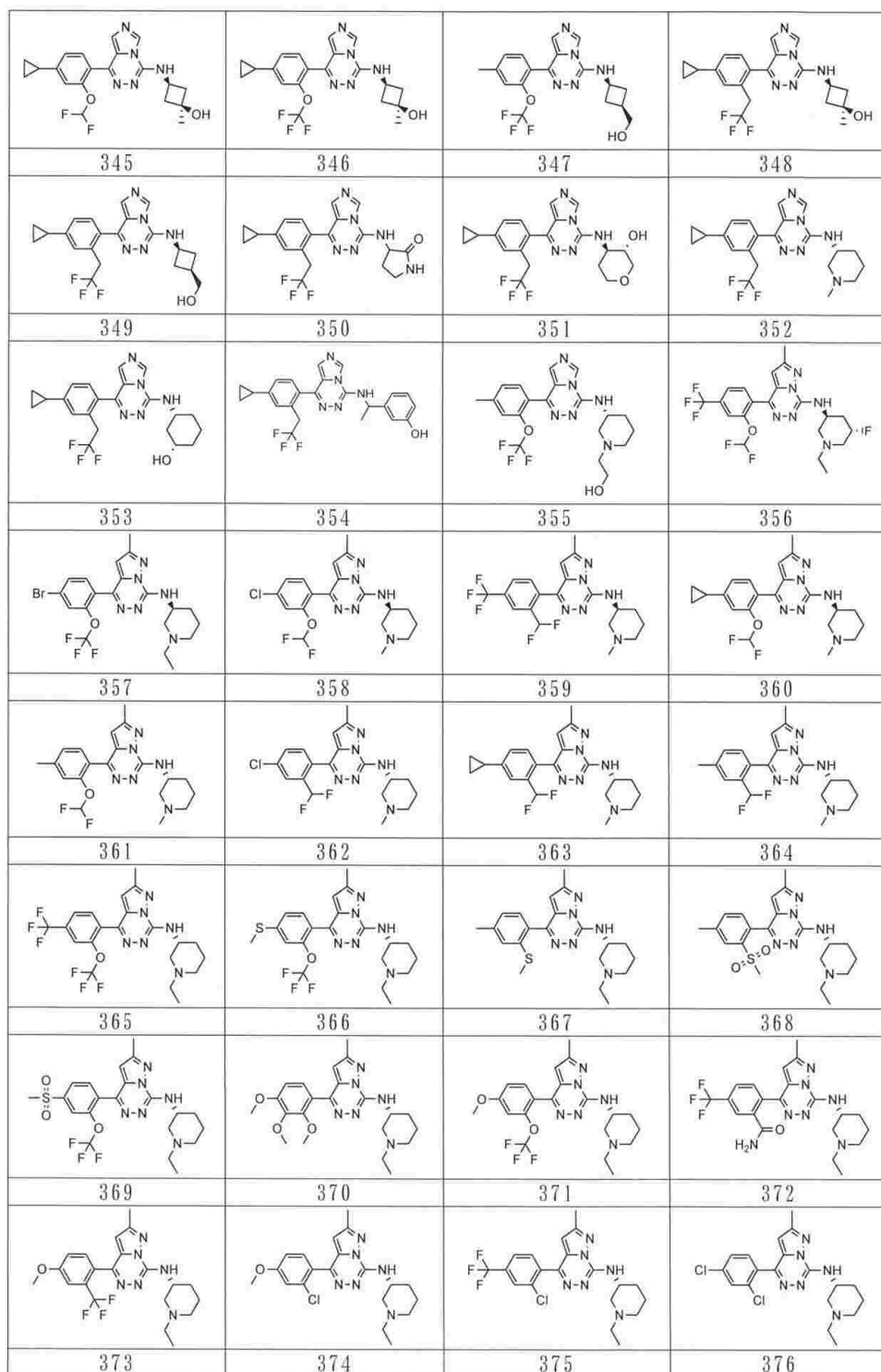
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

377	378	379	380
381	382	382	384
385	386	387	388
389	390	391	392
393	394	395	396
397	398	399	400
401	402		

10

20

30

40

【0019】

実施形態1では、本発明は、上記の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

実施形態2では、本発明は、以下から選択される化合物であって、化合物の形態が、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物を提供する。

【0020】

50

【表 1】

化合物#	名称
1	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
2	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
3	(1s, 3s)-1-メチル-3-([2-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] アミノ) シクロブタン-1-オール
4	(1s, 3s)-3-([4-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル] アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
5	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-N-[(3R, 5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
6	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-N-[(3R)-1-(オキサン-3-イル) ピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
7	1-[1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]-N, N-ジメチルピペリジン-3-アミン
8	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
9	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
10	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-N-[(3R)-1-(2-メチルプロピル) ピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
11	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメチル) フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
12	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
13	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
14	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル) フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
15	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オール
16	(2S)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) プロパン-2-オール
17	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

18	2-[(3R)-3-([8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
19	1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
20	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
21	2-[(3R)-3-([1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
22	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オール
23	1-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
24	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
25	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
26	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
27	1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
28	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
29	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
30	2-[(3R)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
31	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロ-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
32	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
33	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
34	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
35	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
36	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

37	1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
38	(1s,3s)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
39	8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
40	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
41	(1s,3s)-1-メチル-3-([1-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
42	1-[4-エチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
43	1-[4-エトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
44	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
45	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
46	(3S,4S)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
47	1-(2-ブromo-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
48	(3S,4R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
49	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
50	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
51	2-[(3R)-3-([8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
52	8-フルオロ-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
53	N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
54	(1s,3s)-3-([8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール

10

20

30

40

50

55	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-8-フルオロ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
56	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
57	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
58	(1s,3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-8-フルオロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
59	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
60	N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
61	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
62	(1S,3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
63	(2R)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)プロパン-2-オール
64	2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エタン-1-オール
65	(2S)-1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)プロパン-2-オール
66	1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール
67	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(オキサシ-4-イル)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
68	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-オキサソラン-3-イル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
69	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
70	(2R)-1-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)プロパン-2-オール
71	(1s,3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
72	(1s,3s)-3-([1-[2-クロロ-4-メトキシフェニル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
73	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(2R)-オキサソラン-2-イル]メチル]ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

74	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
75	1-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
76	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[(2S)-オキソラン-2-イル]メチル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
77	3-([1-[2-(2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
78	(1S, 2S)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
79	(1R, 2S)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
80	(1S, 2S)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
81	(1S, 2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
82	1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
83	2-[(3R)-3-([1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
84	(1s, 3s)-3-([1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-8-フルオロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
85	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
86	2-[(3R)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
87	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
88	(1s, 3s)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
89	3-[1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
90	(1R, 2R)-2-([1-[2-(2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
91	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1, 3-オキサゾール-2-イル)メチル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

92	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
93	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
94	[3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピシクロ[1, 1, 1]ペンタン-1-イル)メタノール
95	1-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-1-イル)フェニル]プロパン-1-オン
96	3-[1-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
97	N-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
98	(3S, 5R)-5-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-オール
99	(1S, 2S)-2-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
100	3-[1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
101	3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)メチル]フェノール
102	3-[(1R)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール又は3-[(1S)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
103	3-[(1S)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール又は3-[(1R)-1-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
104	(1s, 3s)-3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
105	1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
106	(1S, 3R)-3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
107	(1s, 3s)-3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール

10

20

30

40

50

108	(1s, 3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
109	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
110	(1R, 2R)-2-([1-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
111	(1S, 2S)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
112	(3S, 4R)-4-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
113	(3R, 4S)-4-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
114	(3R, 4R)-4-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
115	(3S, 4S)-4-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
116	3-([8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
117	8-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
118	1-(2-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルフェニル)-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
119	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
120	2-[(3R)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
121	(1S, 2S)-2-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
122	(1S, 3R)-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
123	(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール
124	3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
125	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

126	(1S, 2R)-2-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1R, 2S)-2-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール
127	(1R, 2R)-2-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1S, 2S)-2-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール
128	(1S, 3R)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1R, 3S)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール
129	(1R, 3R)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール及び(1S, 3S)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘプタン-1-オール
130	(1s, 3s)-3-((18-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
131	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
132	(1S, 2S)-2-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
133	(1S, 2S)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
134	(3S, 4R)-3-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
135	(3S, 4R)-1-エチル-3-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-4-オール
136	(1R, 2R)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
137	(1S, 2R)-2-((1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
138	(1R, 2R)-2-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
139	3-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
140	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

141	[(1s, 3s)-3-(11-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ]シクロブチル]メタノール
142	3-[1-(11-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
143	2-[(3R)-3-(11-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
144	(3S, 4R)-4-(11-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール
145	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
146	N-[[[(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル]メチル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
147	N-[[[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]メチル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
148	8-フルオロ-N-[1-(3-メトキシフェニル)エチル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
149	3-[1-(18-フルオロ-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
150	N-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
151	(1R, 2R)-2-(11-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
152	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-オキサン-3-イル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
153	(1S, 3R)-3-(11-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
154	3-(11-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
155	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
156	(1R, 2R)-2-(11-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
157	3-(11-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
158	(1s, 3s)-1-メチル-3-(11-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール

10

20

30

40

50

159	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
160	(1R, 2R)-2-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
161	3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
162	3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
163	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
164	(3S, 4R)-4-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
165	(3S, 4R)-4-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
166	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
167	(3S, 4R)-4-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オキサン-3-オール
168	(1R, 2R)-2-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
169	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(フルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
170	(3S, 4R)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルピペリジン-4-オール
171	(3S, 4R)-3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
172	3-[1-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
173	2-[(3R)-3-([1-[2-(フルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
174	3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
175	(3S, 4R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オール
176	[(1R, 3S)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキシル]メタノール

10

20

30

40

50

177	(1R, 2R)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
178	1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
179	2-[(3R)-3-([1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
180	(1S, 2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール又は(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール
181	(1R, 2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール又は(1S, 2S)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール
182	1-[2-(シクロプロピルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]ピロロ[1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
183	[(1s, 3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]メタノール
184	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
185	2-[(3R)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
186	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
187	(1s, 3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
188	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-オキササン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
189	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-オキササン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
190	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
191	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
192	2-[(3R)-3-([1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
193	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

194	(1s, 3s)-3-([1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
195	1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
196	1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R, 5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
197	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
198	2-[(3R)-3-([1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
199	(1s, 3s)-3-([1-[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
200	1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
201	2-[(3R)-3-([1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
202	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
203	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
204	(1s, 3s)-3-([1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
205	1-[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R, 5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
206	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
207	1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
208	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
209	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
210	N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
211	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール

10

20

30

40

50

212	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
213	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
214	(1s,3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
215	(1S,3R)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
216	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
217	1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
218	(1s,3s)-3-([1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
219	(1s,3s)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
220	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
221	(1R,2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール
222	(1S,3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
223	(1R,2R)-2-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
224	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
225	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
226	(1s,3s)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
227	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
228	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
229	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン
230	N-[1-(3-メトキシフェニル)エチル]-1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

231	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1-フェニルエチル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
232	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[1-(ピリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
233	3-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)メチル]フェノール
234	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1H-ピラゾール-3-イル)メチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
235	3-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
236	(1s, 3s)-3-[(1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
237	(1R, 2R)-2-[(1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
238	3-[(1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
239	2-[(3R)-3-[(1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
240	(1S, 3R)-3-[(1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
241	(1s, 3s)-1-メチル-3-[(1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
242	(1R, 2R)-2-[(1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
243	(1R, 2R)-2-[(1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
244	(1s, 3s)-3-[(1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
245	(1S, 3R)-3-[(1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
246	(1R, 2R)-2-[(1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
247	3-[(1S)-1-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール又は3-[(1R)-1-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
248	3-[(1R)-1-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール又は3-[(1S)-1-[(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール

10

20

30

40

50

249	(3S, 4R)-4-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール
250	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
251	3-[1-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
252	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
253	2-[(3R)-3-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
254	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-オキサン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
255	[(1s, 3s)-3-((1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
256	3-((1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
257	[(1s, 3s)-3-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
258	2-[(3R)-3-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
259	3-[1-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
260	3-((1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
261	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
262	(1S, 3R)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
263	(1s, 3s)-1-メチル-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
264	[(1s, 3s)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
265	3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
266	3-[1-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール

10

20

30

40

50

267	N-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
268	(3S, 4R)-4-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) オキサン-3-オール
269	3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピロリジン-2-オン
270	(1R, 2R)-2-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
271	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
272	3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン
273	(3S, 4R)-4-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) オキサン-3-オール
274	(3S, 4S)-3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) オキサン-4-オール
275	(1s, 4s)-4-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
276	3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-2-オン
277	N-[(3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
278	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イル] エタン-1-オール
279	8-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
280	(1R, 2R)-2-([8-メチル-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
281	1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
282	(1R, 2R)-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
283	(1S, 2S)-1-メチル-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール及び(1R, 2R)-1-メチル-2-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) シクロヘキサン-1-オール
284	3-([1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピロリジン-2-オン
285	1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

10

20

30

40

50

286	(1R, 2R)-2-((1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
287	3-((1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
288	3-((1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
289	(3S, 4R)-1-メチル-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-4-オール
290	(1S, 2S)-2-((1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
291	[(1s, 3s)-3-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
292	(3S, 4R)-4-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール
293	(1S, 2S)-2-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
294	3-((1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
295	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
296	1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
297	3-[1-((1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール
298	(1s, 3s)-3-((1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
299	(1s, 3s)-3-((1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
300	(1R, 2R)-2-((1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
301	2-[(3R)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
302	(1S, 3R)-3-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
303	3-[1-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)エチル]フェノール

10

20

30

40

50

304	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
305	(1s, 3s)-3-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
306	(1R, 2R)-2-((1-[4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキササン-1-オール
307	(1R, 2R)-2-((1-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキササン-1-オール
308	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1S)-1-(ピリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン又は1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(ピリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
309	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1R)-1-(ピリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン又は1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1S)-1-(ピリジン-3-イル)エチル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
310	(1S, 2S)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキササン-1-オール又は(1R, 2R)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキササン-1-オール
311	(1R, 2R)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキササン-1-オール又は(1S, 2S)-2-((1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキササン-1-オール
312	1-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
313	(3S, 4R)-4-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキササン-3-オール
314	[(1s, 3s)-3-((1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
315	(1s, 3s)-3-((1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
316	(1R, 2R)-2-((1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキササン-1-オール
317	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
318	(1s, 3s)-1-メチル-3-((1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール

10

20

30

40

50

319	(1s, 3s)-3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン- 1-オール
320	3-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)イミダゾ [1, 5- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
321	(1R, 2R)-2-([1-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オー ル
322	(3S, 4R)-4-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチ ル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オ キササン-3-オール
323	3-[1-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェ ニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フ ェノール
324	N-[3-(メトキシメチル)シクロブチル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリ アジン-4-アミン
325	2-[3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェ ニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブ チル]プロパン-2-オール
326	N-[3-(メトキシメチル)シクロブチル]-1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリ フルオロエチル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4- アミン
327	2-[3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イ ミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブチル]プ ロパン-2-オール
328	3-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルピ ペリジン-2-オン
329	1-メチル-3-([1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロ メチル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミ ノ)ピペリジン-2-オン
330	3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダ ゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルピペリジン- 2-オン
331	(3S, 4R)-4-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オ キササン-3-オール
332	(1s, 3s)-1-メチル-3-([1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シクロブ タン-1-オール
333	3-([1-[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダ ゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
334	(3S, 4R)-4-([1-[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニ ル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)オキササン-3- オール
335	[1-メチル-3-([1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチ ル)フェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)シ クロブチル]メタノール
336	[(1r, 3r)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニ ル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル]アミノ)-1-メチルシ クロブチル]メタノール

10

20

30

40

50

337	[3-(1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
338	2-[3-(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]プロパン-2-オール
339	2-[3-(1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]プロパン-2-オール
340	[(1s, 3s)-1-メチル-3-(1-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
341	[(1s, 3s)-3-(1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
342	[(1s, 3s)-3-(1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル]メタノール
343	[(1s, 3s)-1-メチル-3-(1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
344	(1s, 3s)-3-(1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
345	(1s, 3s)-3-(1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
346	(1s, 3s)-3-(1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
347	[(1s, 3s)-3-(1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
348	(1s, 3s)-3-(1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
349	[(1s, 3s)-3-(1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロブチル]メタノール
350	3-(1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
351	(3S, 4R)-4-(1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール
352	1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン
353	(1S, 3R)-3-(1-[4-シクロプロピル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール

10

20

30

40

50

354	3-[1-(1-[4-シクロプロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)エチル]フェノール
355	2-[(3R)-3-(1-[4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
356	4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
357	4-[4-プロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
358	4-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
359	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
360	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
361	4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
362	4-[4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
363	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
364	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
365	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
366	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-[4-(メチルスルファニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
367	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-[4-メチル-2-(メチルスルファニル)フェニル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
368	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[2-(メタンスルホニル)-4-メチルフェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
369	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-(メタンスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン
370	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミン

10

20

30

40

50

371	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
372	2-(7-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]アミノ)-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
373	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
374	4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
375	4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
376	4-(2, 4-ジクロロフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
377	4-(4-クロロフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
378	3-(ジフルオロメトキシ)-4-(7-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]アミノ)-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)ベンゾニトリル
379	4-(2-シクロプロピル-4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-アミン
380	(1s, 3s)-3-([4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
381	(1R, 2R)-2-([4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
382	(1R, 2R)-2-([2-メチル-4-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
383	3-[1-([4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)エチル]フェノール
384	(3S, 4R)-4-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)オキサン-3-オール
385	(1R, 2R)-2-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロヘキサン-1-オール
386	3-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)ピロリジン-2-オン
387	(1s, 3s)-3-([4-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
388	(1s, 3s)-1-メチル-3-([2-メチル-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル]アミノ)シクロブタン-1-オール

10

20

30

40

50

389	(1R, 2R)-2-((12-メチル-4-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
390	(1s, 3s)-1-メチル-3-((12-メチル-4-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
391	(1s, 3s)-3-((14-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
392	(1R, 2R)-2-((14-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
393	3-((14-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
394	(1R, 2R)-2-((14-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
395	3-[1-((14-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)エチル]フェノール
396	3-((14-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)ピロリジン-2-オン
397	(1s, 3s)-1-メチル-3-((14-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
398	(1R, 2R)-2-((14-[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
399	(1s, 3s)-3-((1-[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール
400	(3S, 4S)-3-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-4-オール
401	(1S, 2R)-2-((1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール
402	(3S, 4R)-4-((1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-4-イル)アミノ)オキサン-3-オール

10

20

30

40

【0021】

実施形態3では、本発明は、以下から選択される化合物であって、化合物の形態が、その水和物、溶媒和物、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、立体異性体、互変異性体、遊離塩基及び同位体富化形態からなる群から選択される、化合物を提供する。

【0022】

50

【表 2】

化合物#	名称
2	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
12	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
13	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
14	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル) フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
19	1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
23	1-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
24	1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
25	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-7-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
34	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
35	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン塩酸塩
37	1-[4-シクロプロピル-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
42	1-[4-エチル-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
74	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メチル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミントリフルオロアセテート
95	1-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] アミノ) ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル] フェニル] プロパン-1-オンホルメート
134	(3S, 4R)-3-([1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ)-1-エチルピペリジン-4-オールホルメート
145	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル] ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート

10

20

30

40

50

184	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イル] エタン -1-オールホルメート
185	2-[(3R)-3-([1-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イ ル] エタン-1-オールホルメート
186	2-[(3R)-3-([1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル) フェ ニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジ ン-1-イル] エタン-1-オールホルメート
190	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピ ペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメ ート
191	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-エチルピ ペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメ ート
192	2-[(3R)-3-([1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1-イル] エタン -1-オールホルメート
193	1-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R, 5R)-5-フル オロ-1-メチルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン -4-アミンホルメート
216	1-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[(3R)-1-メチル ピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホル メート
228	1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]-N-(1H-ピラゾール- 3-イル) イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
250	1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル]-N-[(3R)-1- メチルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミ ンホルメート
261	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエ チル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリ アジン-4-アミンホルメート
278	2-[(3R)-3-([1-[4-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニ ル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル] アミノ) ピペリジン-1- イル] エタン-1-オールホルメート
279	8-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[2-(2, 2, 2-トリフ ルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 5- d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホルメート
281	1-[4-メトキシ-2-(ペンタフルオロエチル) フェニル]-N-[(3R)-1-メチ ルピペリジン-3-イル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンホ ルメート
317	N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1-[4-メチル-2-(2, 2, 2-トリフ ルオロエチル) フェニル] イミダゾ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン ホルメート
357	4-[4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-N-[(3R)-1-エチル ピペリジン-3-イル]-2-メチルピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-7- アミンホルメート
358	4-[4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-2-メチル-N-[(3R)- 1-メチルピペリジン-3-イル] ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-7-ア ミンホルメート

10

20

30

40

50

359	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート
360	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート
361	4-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート
363	4-[4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート
364	4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチル-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミンホルメート
368	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[2-(メタンスルホニル)-4-メチルフェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミントリフルオロアセテート
369	N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-4-[4-(メタンスルホニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-アミントリフルオロアセテート
372	2-(7-[[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]アミノ]-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドホルメート

10

20

30

40

50

【0023】

実施形態4では、本発明は、治療有効量の、実施形態1～3のいずれか1つによる化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び1種又は複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

実施形態5では、本発明は、NLRP3によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させることを必要とする対象において、NLRP3によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させるための方法であって、対象に有効量の実施形態1～3のいずれか1つによる化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0024】

実施形態6では、本発明は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症（FTD）、ハンチントン病、パーキンソン病、周術期神経認知障害、心停止後認知障害、脳卒中後認知障害、敗血症、敗血症関連脳症、くも膜下出血、黄斑変性、網膜新生血管、ブドウ膜炎、結腸炎、内皮機能不全、痛風、偽痛風、移植片対宿主病（GVHD）、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、嚢胞性線維症、鎌状赤血球症、VCP関連疾患、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、筋萎縮、遺伝性及び後天性ミオパチー、例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、痛覚過敏、多発性硬化症関連神経障害性疼痛、急性腎障害、慢性結晶腎症、慢性腎臓疾患、喘息及びアレルギー性気道炎症、糖尿病関連アテローム性動脈硬化、糖尿病性脳症、糖尿病性腎臓疾患、膵島移植拒絶、肥満関連腎疾患、シュウ酸誘導腎症、腎線維症、腎性高血圧、I型糖尿病、II型糖尿病、乾癬、化膿性汗腺炎、アテローム性動脈硬化、並びにサイトカイン放出症候群（CRS）から選択される、実施形態5によるNLRP3によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させる方法を提供する。

【0025】

実施形態7では、本発明は、実施形態5～6のいずれか1つの方法であって、有効量の

化合物が、約 0.001 mg/kg/日～約 500 mg/kg/日の範囲である、方法を提供する。

【0026】

実施形態 8 では、本発明は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症（FTD）、ハンチントン病、パーキンソン病、周術期神経認知障害、心停止後認知障害、脳卒中後認知障害、敗血症、敗血症関連脳症、くも膜下出血、黄斑変性、網膜新生血管、ブドウ膜炎、結腸炎、内皮機能不全、痛風、偽痛風、移植片対宿主病（GVHD）、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、嚢胞性線維症、鎌状赤血球症、VCP 関連疾患、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）、筋萎縮、遺伝性及び後天性ミオパチー、痛覚過敏、多発性硬化症関連神経障害性疼痛、急性腎障害、慢性結晶腎症、慢性腎臓疾患、喘息及びアレルギー性気道炎症、糖尿病関連アテローム性動脈硬化、糖尿病性脳症、糖尿病性腎臓疾患、膵島移植拒絶、肥満関連腎疾患、シュウ酸誘導腎症、腎線維症、腎性高血圧、I 型糖尿病、II 型糖尿病、乾癬、化膿性汗腺炎、アテローム性動脈硬化、並びにサイトカイン放出症候群（CRS）から選択される NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させるのに使用するための実施形態 1～3 のいずれか 1 つによる化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0027】

実施形態 9 では、本発明は、実施形態 8 による化合物の使用であって、有効量の化合物が、約 0.001 mg/kg/日～約 500 mg/kg/日の範囲である、使用を提供する。

20

【0028】

実施形態 10 では、本発明は、NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させることを必要とする対象において、NLRP3 によりモジュレートされる疾患を処置又は軽快させるための医薬組成物の調製での、実施形態 1～3 のいずれか 1 つによる化合物の使用であって、対象に有効量の化合物又はその形態を、薬学的に許容される賦形剤の 1 種又は複数と混合して投与することを含む使用を提供する。

【0029】

本発明の使用法

多数の異なる障害に関連して、又はその結果として発生する炎症反応における、NLRP3 に誘導された IL-1 β 及び IL-18 の役割については、証拠がある（Menu et al, Clinical and Experimental Immunology, 2011, 166, 1-15; Strowig et al, Nature, 2012, 481, 278-286）。NLRP3 変異は、CAPS として公知の、一連の稀な自己炎症性疾患に対して応答することが見出されている（Ozaki et al, J. Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Schroder et al, Cell, 2010, 140:821-832; Menu et al, Clinical and Experimental Immunology, 2011, 166, 1-15）。CAPS は、回帰熱及び炎症により特徴付けられる遺伝性疾患であり、臨床的連続体を形成する 3 種の自己炎症性障害からなる。これらの疾患は、重症度が高い順に、家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）、マックルーウェルズ症候群（MWS）及び慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群（CINCA；新生児期発症多臓器性炎症性疾患、NOMID と呼ばれる）であり、いずれも、IL-1 ベータの分泌増加を引き起こす、NLRP3 遺伝子における機能獲得型変異に起因することが示されている。NLRP3 は、化膿性関節炎、壊疽性膿皮症及び座瘡（PAPA）、スイート症候群、慢性非細菌性骨髓炎（CNO）及び尋常性座瘡を含む、いくつかの自己炎症性疾患にも結び付けられている（Cook et al, Eur J. Immunol., 2010, 40, 595-653）。詳細には、多発性硬化症、1 型糖尿病（T1D）、乾癬、関節リウマチ（RA）、ベーチェット病、シュニッツラー症候群、マクロファージ活性化症候群（Braddock et al, Nat. Rev. Drug Disc. 2004, 3, 1-10; Inoue et al, Immunology, 2013, 139, 11-18, Coll et al, Nat. Med. 2015, 21(3), 248-55; Scott et al, Clin. Exp. Rheumatol. 2016, 34(1), 88-93）、全身性紅斑性狼瘡及びその合併症、例えばループス腎炎（Lu et al, J. Immunol., 2017, 198(3), 1119-29）及び全身性強皮症（Artlett et al

30

40

50

l, *Arthritis Rheum.* 2011, 63(11), 3563-74) を含むいくつかの自己免疫性疾患は、NLRP3 に関与することが示されている。NLRP3 は、慢性閉塞性肺障害 (COPD)、喘息 (ステロイド耐性喘息を含む)、石綿肺症及び珪肺症 (De Nardo et al, *Am. J. Pathol.*, 2014, 184: 42-54; Kim et al. *Am. J. Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3), 283-97) を含むいくつかの肺疾患において役割を果たすことも示されている。NLRP3 は、多発性硬化症 (MS)、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病 (AD)、認知症、ハンチントン病、脳マラリア、肺炎球菌性髄膜炎に由来する脳傷害 (Walsh et al, *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97; 及び Dempsey et al. *Brain. Behav. Immun.* 2017, 61, 306-16)、頭蓋内動脈瘤 (Zhang et al. *J. Stroke and Cerebrovascular Dis.*, 2015, 24, 5, 972-9) 及び外傷性脳傷害 (Ismael et al. *J. Neurotrauma.*, 2018, 35(11), 1294-1303) を含むいくつかの中樞神経系の状態において役割を有することも示唆されている。NLRP3 活性は、2 型糖尿病 (T2D) 及びその臓器に特異的な合併症、アテローム性動脈硬化、肥満、痛風、偽痛風、メタボリックシンドローム (Wen et al, *Nature Immunology*, 2012, 13, 352-357; Duewell et al, *Nature*, 2010, 464, 1357-1361; Strowig et al, *Nature*, 2014, 481, 278-286) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (Mridha et al. *J. Hepatol.* 2017, 66(5), 1037-46) を含む様々な代謝疾患に関与することも示されている。NLRP3 は、いくつかの骨格筋疾患、例えば筋萎縮、遺伝性及び後天性ミオパチー (Dubussion et al. *Cells* 2021, 10(11).3023) の発生及び進展において、重要な病理学的役割を果たすことも示唆されている。IL-1β を経由する NLRP3 の役割は、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞 (van Hout et al. *Eur Heart J.* 2017, 38(11), 828-3-6)、心不全 (Sano et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71(8), 875-66)、大動脈瘤及び切開 (Wu et al. *Arterioscler Thromb. Vase. Biol.*, 2017, 37(4), 694-706) 並びに他の心血管イベント (Ridker et al, *N. Engl. J. Med*, 2017, 377(12), 1119-31) においても示唆されている。NLRP3 が関与することが示されている他の疾患は、例えば湿性及び乾性加齢性黄斑変性の両方 (Doyle et al. *Nature Medicine*, 2012, 18, 791-798; Tarallo et al. *Cell* 2012, 149(4), 847-59)、糖尿病性網膜症 (Loukovaara et al. *Acta Ophthalmol.*, 2017, 95(8), 803-8)、非感染性ブドウ膜炎及び視神経損傷 (Puyang et al. *Sci. Rep.* 2016, 6, 20998) を含む眼疾患；非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 及び急性アルコール性肝炎 (Henao-Meija et al, *Nature*, 2012, 482, 179-185) を含む肝疾患；接触過敏症 (例えば水疱性類天疱瘡 (Fang et al. *J Dermatol Sci.* 2016, 83(2), 116-23))、アトピー性皮膚炎 (Niebuhr et al. *Allergy*, 2014, 69(8), 1058-67)、化膿性汗腺炎 (Alikhan et al. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60(4), 539-61) 及びサルコイドーシス (Jager et al. *Am. J. Respir Crit. Care Med.*, 2015, 191, A5816) を含む肺及び皮膚における炎症性反応 (Primiano et al. *J. Immunol.* 2016, 197(6), 2421-33)；関節における炎症性反応 (Brad dock et al, *Nat. Rev. Drug Disc*, 2004, 3, 1-10)；筋萎縮性側索硬化症 (Gugliandolo et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19(7), E1992)；嚢胞性線維症 (Iar mitti et al. *Nat. Commun.*, 2016, 7, 10791)；卒中 (Walsh et al, *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97)；慢性腎臓疾患 (Granata et al. *PLoS One* 2015, 10(3), e0122272)；並びに潰瘍性結腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患 (Brad dock et al, *Nat. Rev. Drug Disc*, 2004, 3, 1-10; Neudecker et al. *J. Exp. Med.* 2017, 214(6), 1737-52; Lazaridis et al. *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62(9), 2348-56) である。NLRP3 インフラマソームは、酸化ストレスに応答して活性化されることが見出されている。NLRP3 は、炎症性痛覚過敏に関与することも示されている (Dolunay et al, *Inflammation*, 2017, 40, 3-66-86)。米国特許 US 202003-61898 は、参照により本明細書に組み込む。

【0030】

定義

10

20

30

40

50

本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の範囲の理解を補助するために、以下の具体的な例が含まれる。本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態に関する実験はもちろん、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の範囲を具体的に限定すると解釈されるべきではなく、当業者の範囲内にある、現在公知である、又は後に開発される、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態のそのような変形は、本明細書に記載され、本明細書の以下で請求されている範囲内に収まると考えられる。

【0031】

実施例において以外に、本明細書及び特許請求の範囲で使用される原料、反応条件、実験データなどの量を表現するすべての数は、そうではないと指し示されない限り、「約」という用語により修飾されると理解されるべきである。したがって、そのようなすべての数は、反応により、又は可変実験条件の結果として得られることが求められる望ましい性質に応じて変動し得る近似値を表す。したがって、実験の再現性の予想される範囲内で、生じたデータに関する「約」という用語は、データについての範囲を指すが、但し、平均からの標準偏差に従って変動し得ることを条件とする。同様に、得られた実験結果では、生じたデータは、有効数の損失なしで、本データに対して一貫して切り上げる、又は切り捨てることがある。少なくとも、また、特許請求の範囲の均等物の原則の適用を限定しようと試みず、各数字パラメーターは、有効数字及び普通の切り上げ方を踏まえ、解釈されるべきである。

【0032】

本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の特徴付けを明記する数字範囲及びパラメーターは、近似値であるが、実施例に明記されている数値は、できるだけ正確に報告されている。しかしあらゆる数値は、それぞれのテスト測定で見出される標準偏差から必ず生じるある特定の誤差を本質的に含有する。

本明細書で提供される式Ⅰの化合物又はその形態は、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の範囲をより十分に例証するために提示されているが、その範囲を限定すると解釈されるべきではない、以下の非限定的な例に関してより詳細に記載されている。例は、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の調製、及びこれらの式Ⅰの化合物又はその形態の *in vitro* 及び／又は *in vivo* でのテストを例証する。当業者は、これらの例に記載されている合成技術は、化学分野の業者の実践内に収まる技術を表し、したがってその実践に好ましい様式を構成することを理解する。しかし、当業者は、本開示を踏まえ、多くの変化が、本明細書で開示されている特定の方法でなされ得るが、本明細書に記載されている精神及び範囲から逸脱することなく、似た、又は同様の結果がやはり得られることを認識すべきであることは認識されるべきである。

【0033】

本明細書に記載されているある特定の実施形態では、式Ⅰの化合物又はその形態は、使用のために単離される。

本明細書で使用される場合、「単離した」という用語は、単離、分離若しくは精製プロセス、又は本明細書に記載されている、若しくは当業者に周知のプロセス（例えば、クロマトグラフィー、再結晶化）に従って、本明細書に記載されている、又は当業者に周知の標準的な分析技術により特徴付けられるのに十分な純度で、合成プロセスから（例えば、反応混合物から）、又は天然供給源から、又はそれらの組合せから単離及び／又は分離及び／又は精製した、式Ⅰの化合物又はその形態の物理的状态を意味する。

本明細書で使用される場合、「保護される」という用語は、式Ⅰの化合物又はその形態上の官能基が、化合物を反応に供する場合、官能基の望ましくない副反応を除外するように修飾した形態であることを意味する。好適な保護基は、当業者により、並びに標準的なテキストブック、例えば、T. W. Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New Yorkの参照により把握される。

本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態のプロドラッグ及び溶媒和物も想定される。

【0034】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、式Ⅰの化合物又はその形態上の官能基は、活性又はより高活性な式Ⅰの化合物又はその形態をもたらすように、*in vivo*で変換される形態（例えば、活性又は不活性薬物前駆体として作用する）であることを意味する。変換は、様々な機構により（例えば、代謝及び／又は非代謝化学プロセスにより）、例えば、血液、肝臓及び／又は他の臓器及び組織において加水分解及び／又は代謝により発生し得る。プロドラッグの使用の考察は、V.J. Stella, et. al., “Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards,” American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007により示されている。

10

一例では、式Ⅰの化合物又はその形態が、カルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、酸性基の水素原子の官能基、例えばアルキルでの置換により形成されたエステルを含み得る。別の例では、式Ⅰの化合物又はその形態が、アルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子の、官能基、例えばアルキル又はカルボニルオキシでの置換により形成され得る。別の例では、式Ⅰの化合物又はその形態が、アミン官能基を含有する場合、プロドラッグは、1個又は複数のアミン水素原子の、官能基、例えばアルキル又は置換カルボニルでの置換により形成され得る。

【0035】

式Ⅰの化合物又はその形態の薬学的に許容されるプロドラッグは、以下の群：カルボン酸エステル、スルホン酸エステル、アミノ酸エステル、ホスホン酸エステル（例えば、ホスホルアミド酸を導出するために使用されるホスホルアミド酸）、及び適切な場合はアルキルでさらに置換されている一、二又は三リン酸エステルの1つ又は複数で置換されている化合物を含む。本明細書に記載されているように、そのような置換基の1個又は複数が、式Ⅰの化合物又はその形態をプロドラッグとして提供するために使用され得ることは当業者により理解される。

20

式Ⅰの化合物又はその形態は、この記載の範囲内に含まれることが意図される塩を形成し得る。式Ⅰの化合物又はその形態への言及は、特に指示がない限り、その塩への言及を含むことが理解される。本明細書において用いられる「塩」という用語は、無機及び／又は有機酸と形成された酸性塩、並びに無機及び／又は有機塩基と形成された塩基性塩を表す。さらに、式Ⅰの化合物又はその形態が、塩基部分、例えば、以下に限定されないが、ピリジン又はイミダゾール、及び酸性部分、例えば、以下に限定されないがカルボン酸の両方を含有する場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書で使用される「塩」という用語内に含まれる。

30

【0036】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物における使用に対して安全かつ有効であり（すなわち、非毒性、生理学的に許容できる）、生物学的活性を所有する、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の塩を意味するが、他の塩も有用である。式Ⅰの化合物又はその形態の塩は、例えば式Ⅰの化合物又はその形態及び本明細書に記載されている化合物を、媒体、例えば塩が沈殿したもの又は水性媒体中のある量、例えば等価量の酸又は塩基と反応させること、続いて凍結乾燥させることにより形成され得る。

40

さらに、塩基性医薬品化合物からの、医薬として有用な塩の形成に好適と考えられる酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New Yorkにより；及びThe Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)で論じられている。これらの開示は、その参照により本明細書に組み込む。

50

【0037】

好適な塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛及びジエタノールアミン塩を含むが、それらに限定されない。ある特定の、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態は、有機塩基（例えば、有機アミン）、例えば、それらに限定されないが、ジシクロヘキシルアミン、tert-ブチルアミンとの、及び様々なアミノ酸、例えば、それらに限定されないが、アルギニン、リシンとの薬学的に許容される塩も形成し得る。塩基性窒素含有基は、作用剤、例えば低級アルキルハロゲン化物（例えば、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル及びブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル及びジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル及びステアリル）、アラルキルハロゲン化物（例えば、臭化ベンジル及びフェネチル）で四級化され得る。

10

すべてのそのような酸性塩及び塩基性塩は、本明細書に記載されている薬学的に許容される塩の範囲内に含まれることが意図される。さらに、すべてのそのような酸性及び塩基性塩は、この記載の目的に対応する化合物の遊離形態に等しいと考えられる。

式Ⅰの化合物及びその形態は、互変異性型でさらに存在し得る。すべてのそのような互変異性型は、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の範囲内に含まれることが想定及び意図される。

【0038】

式Ⅰの化合物又はその形態は、不斉又はキラル中心を含有し得、ひいては、異なる立体異性体で存在し得る。本明細書は、式Ⅰの化合物又はその形態、並びにラセミ混合物を含むその混合物のすべての立体異性体を含むことが意図される。

20

本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態は、1つ又は複数のキラル中心を含み得、ひいてはラセミ混合物（R/S）として、又は実質的に純粋な鏡像異性体及びジアステレオ異性体として存在し得る。化合物は、実質的に純粋な（R）又は（S）鏡像異性体としても存在し得る（1つのキラル中心が存在する場合）。一実施形態では、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態は、（S）異性体であり、（S）異性体のみを実質的に含む鏡像異性的に純粋な組成物として存在し得る。別の実施形態では、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態は、（R）異性体であり、（R）異性体のみを実質的に含む鏡像異性的に純粋な組成物として存在し得る。当業者が把握するように、1つ超のキラル中心が存在する場合、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態は、IUPAC命名法の推奨により定義される（R,R）、（R,S）、（S,R）又は（S,S）異性体としても存在し得る。

30

【0039】

本明細書で使用される場合、「実質的に純粋」という用語は、90%以上の量の、92%以上の量の、95%以上の量の、98%以上の量の、99%以上の量の単一異性体又は100%に等しい量の単一の異性体から実質的になる式Ⅰの化合物又はその形態を指す。

記載の一態様では、式Ⅰの化合物又はその形態は、90%以上の量、92%以上の量、95%以上の量、98%以上の量、99%以上の量で、又は100%に等しい量で存在する、実質的に純粋な（S）鏡像異性体である。

記載の一態様では、式Ⅰの化合物又はその形態は、90%以上の量、92%以上の量、95%以上の量、98%以上の量、99%以上の量で、又は100%に等しい量で存在する、実質的に純粋な（R）鏡像異性体である。

40

本明細書で使用される場合、「ラセミ化合物」という用語は、例えば、以下に限定されないが、約50/50、約60/40、約70/30又は約80/20、約85/15又は約90/10の比の混合物を含む、「鏡像異性的に純粋」ではないアイソメトリック形態のあらゆる混合物を指す。

さらに、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態は、すべての幾何学及び位置異性体を包含する。例えば、式Ⅰの化合物又はその形態が、二重結合又は縮合環を組み込む場合、cis-及びtrans-形態の両方、並びにそれらの混合物は、本明細書に記載されている式Ⅰの化合物又はその形態の範囲内に包含される。

50

【 0 0 4 0 】

ジアステレオ異性体混合物は、物理的・化学的な差に基づいて、当業者に周知である方法により、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶により、それぞれの個々のジアステレオ異性体に分離され得る。鏡像異性体は、当業者に公知であるキラル HPLC カラム又は他のクロマトグラフィー方法を使用することにより分離され得る。

鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えばキラル助剤、例としてキラルアルコール又はモッシャー酸塩化物）との反応により鏡像異性体混合物をジアステレオ異性体混合物に変換すること、ジアステレオ異性体を分離すること、及び個々のジアステレオ異性体を、対応する純粋鏡像異性体に変換すること（例えば、加水分解すること）によっても分離され得る。

鏡像異性体形態（不斉炭素なしでも存在し得る）、回転異性体形態、アトロプ異性体、ジアステレオ異性体及び位置異性体形態を含む、様々な置換基上の不斉炭素により存在し得る、式 I の本化合物又はその形態（その塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグ、並びに変換されたプロドラッグを含む）のすべての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体）は、本明細書の記載の範囲内と想定される。本明細書に記載されている式 I の化合物又はその形態の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まないことがある、又は上に記載されているようにラセミ混合物で存在し得る。

【 0 0 4 1 】

「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などという用語の使用は、本化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物、同位体富化形態又はプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグに等しく当てはまることが意図される。

本明細書に記載されている、1 種又は複数の式 I の化合物又はその形態は、非溶媒和、並びに薬学的に許容される溶媒、例えば水、エタノールとの溶媒和形態で存在し得、本明細書の記載は、溶媒和及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、本明細書に記載されている式 I の化合物又はその形態の、1 個又は複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、様々な程度のイオン結合、及び水素結合を含む共有結合に関与する。ある特定の例では、溶媒和物は、例えば、1 個又は複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合、単離することが可能である。本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例は、エタノレート、メタノレートなどを含む。

本明細書に記載されている、1 種又は複数の式 I の化合物又はその形態は、溶媒和物に変換されてもよい。溶媒和物の調製は、一般的に公知である。典型的な非限定的プロセスは、周囲温度より高い温度にて、望ましい量の望ましい溶媒（有機又は水又はそれらの混合物）中での式 I の化合物又はその形態を溶解すること、及び、結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却することに関与し、これを次いで標準的方法により単離する。分析技術、例えば、赤外分光法は、溶媒和物（又は水和物）としての結晶における溶媒（又は水）の存在を示す。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される場合、「水和物」という用語は、溶媒分子が水である溶媒和物を意味する。

式 I の化合物又はその形態、並びに式 I の化合物又はその形態の塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグの多形結晶及び非晶質形態は、本明細書に記載されている式 I の化合物又はその形態の範囲に含まれることがさらに意図される。

本明細書で使用される場合、「同位体富化」という用語は、1 個又は複数の原子が、自然において通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられているということを除いて、本明細書で挙げられているものと同一である、式 I の化合物又はその形態を意味する。本明細書に記載されている式 I の化合物又はその形態に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及

10

20

30

40

50

び塩素の同位体、例えばそれぞれ H^2 、 H^3 、 C^{13} 、 C^{14} 、 N^{15} 、 O^{18} 、 O^{17} 、 P^{31} 、 P^{32} 、 S^{35} 、 F^{18} 、 Cl^{35} 及び Cl^{36} を含み、その各々も、この記載の範囲内である。

【0043】

用法用量

本発明の化合物は、広範な経口投与剤形及び担体に製剤化され得る。経口投与は、錠剤、コーティング錠剤、ドラジェ剤、ハード及びソフトゼラチンカプセル剤、液剤、エマルション剤、シロップ剤又は懸濁液剤の形態であり得る。本発明の化合物は、他の投与の経路のうち、連続（静脈内点滴）局所非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（浸透向上剤を含み得る）、バツカル、経鼻、吸入及び坐剤投与を含む、他の投与の経路により投与される場合に効果的である。投与の好ましい手法は、一般的に、都合のよい毎日の投与レジメンを使用した経口であり、これは、苦痛の程度及び活性成分に対する患者の反応に従って調整できる。

10

【0044】

本発明の化合物、並びにその薬学的に使用可能な塩は、1種又は複数の従来の賦形剤、担体又は希釈剤と共に、医薬組成物及び単位用量の形態に入れられ得る。医薬組成物及び単位剤形は、追加の活性化合物又は原理の有無を問わず、従来の比率の従来の原料からなり得、単位剤形は、用いられることが意図されている一日投与量の範囲に見合っているあらゆる好適な有効量の活性成分を含有し得る。医薬組成物は、経口用途のための固体、例えば錠剤若しくは充填カプセル剤、半固体、粉末、徐放性製剤若しくは液体、例えば液剤、懸濁液剤、エマルション剤、エリキシル剤若しくは充填カプセル剤として；又は直腸若しくは膣投与のための坐剤の形態で；又は非経口使用のための滅菌注射用溶液の形態で用いられ得る。典型的な調製物は、約5%～約95%の活性化合物（w/w）を含有する。

20

「調製物」又は「剤形」という用語は、活性化合物の固体及び液体製剤の両方を含むことが意図され、当業者は、活性成分が標的臓器又は組織に応じて、また、望ましい用量及び薬物動態学的パラメーターに応じて、異なる調製物に存在し得ることを認識する。

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、医薬組成物の調製に有用な、一般的に安全、非毒性で、また、生物学的にも他の点でも望ましくないことがない化合物を指し、獣医学的使用並びにヒトの医薬的使用に許容できる賦形剤を含む。本発明の化合物は、単体で投与され得るが、一般的に、意図される投与経路及び標準的な業務に対して選択される1種又は複数の好適な医薬的賦形剤、希釈剤又は担体と混和して投与される。

30

【0045】

「薬学的に許容される」は、一般的に安全、非毒性で、また、生物学的にも他の点でも望ましくないことがない医薬組成物の調製に有用なものを意味し、獣医学的使用並びにヒトの医薬的使用に許容できるものを含む。

活性成分の「薬学的に許容される塩」形態は、最初に、望ましい薬物動態学的性質を、非塩形態に存在しない活性成分に与えることもでき、体内の治療活性に関して、活性成分の薬力学に好影響を与えることさえできる。化合物の「薬学的に許容される塩」という語句は、薬学的に許容され、未変化体の望ましい薬理学的活性を所有する塩を意味する。そのような塩は：（1）無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸と形成される；若しくは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-oct-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸と形成される、酸付加塩；或いは（2）未変化体に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン若しくはアルミニウムイオンによ

40

50

り置き換えられる場合、；又は有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンと配位する場合、形成される塩を含む。

【0046】

固体形態の調製物は、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤を含む。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料としても作用し得る1種又は複数の物質であり得る。散剤では、担体は、一般的に微粉化した固体であり、これは、微粉化した活性成分との混合物である。錠剤では、活性成分は一般的に、好適な比率で必須の結合能を有する担体と混合され、望ましい形状及び大きさに圧縮される。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターなどを含むが、それらに限定されない。固体形態調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味料、安定剤、緩衝液、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

10

【0047】

液体製剤も、経口投与に好適であり、これには、エマルション剤、シロップ剤、エリキシル剤、水溶液剤、水性懸濁液剤を含む液体製剤が含まれる。これらは、使用の直前に調製物を形成する液体に変換されることが意図される固体形態調製物を含む。エマルションは、溶液中で、例えばプロピレングリコール水溶液中で調製され得、又は乳化剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン若しくはアカシアを含有し得る。水溶液は、活性成分を水に溶解すること、並びに好適な着色剤、香味料、安定化剤及び増粘剤を添加することにより調製され得る。水性懸濁液は、微粉化した活性成分を、粘性材料、例えば天然又は合成ガム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び他の周知の懸濁剤と水に分散させることにより調製され得る。

20

本発明の化合物は、非経口投与（例えば注射、例としてボーラス注射又は連続注射による）のために製剤化され得、アンプル、プレフィルドシリンジ、小容量注射又は複数回用量容器において、添加された防腐剤と単位用量形態で提示され得る。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液剤、液剤又はエマルション剤、例えば水性ポリエチレングリコール中の溶液のような形態を取り得る。油性又は非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えばオリーブ油）及び注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含み、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤の配合剤（*formulatory agents*）を含有し得る。或いは、活性成分は、滅菌固体の無菌単離により、又は使用前に好適なビヒクル、例えば滅菌パイロジェンフリー水で構成するための溶液からの凍結乾燥により得られる粉末形態であり得る。

30

【0048】

本発明の化合物は、表皮への局所投与のために、軟膏剤、クリーム剤若しくはローション剤として、又は経皮パッチ剤として製剤化され得る。軟膏剤及びクリーム剤は、例えば、好適な増粘剤及び／又はゲル化剤の添加で、水性又は油性ベースと製剤化され得る。ローション剤は、水性又は油性ベースで製剤化され得、一般に1種又は複数の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤も含有する。口腔における局所投与に好適な製剤は、香味付けされたベース、通常スクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性剤を含むロゼンジ剤；不活性ベース、例えばゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシア中に活性成分を含むトローチ剤；並びに好適な液体担体中に活性成分を含むマウスウォッシュ剤を含む。

40

本発明の化合物は、坐剤としての投与のために製剤化され得る。低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物は、最初に溶融し、例えば攪拌することにより活性成分を均質に分散させる。溶融した均質な混合物を、冷却及び固化するために、次いで都合のよい大きさの型中に注いだ。

50

【0049】

本発明の化合物は、膣投与のために製剤化され得る。活性成分に加えてそのような担体を含有するペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー剤は、適切なことが当業界で公知である。

本発明の化合物は、経鼻投与のために製剤化され得る。液剤又は懸濁液剤は、従来の手段により、例えばスポイト、ピペット又はスプレーで鼻腔に直接適用される。製剤は、単回又は複数回用量形態で提供され得る。スポイト又はピペットの後者のケースでは、これは、適切な所定の体積の液剤又は懸濁液剤を投与する患者により達成され得る。スプレーのケースでは、これは、例えば計量噴霧スプレーポンプにより達成され得る。

本発明の化合物は、特に気道への、また、鼻腔内投与を含むエーロゾル投与のために製剤化され得る。化合物は、一般的に、例えば5 μm 以下程度の小さい粒径を有する。そのような粒径は、当業界で公知の手段により、例えば微細化により得られる。活性成分は、好適な噴射剤、例えばクロロフルオロカーボン(CFC)、例としてジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素、又は他の好適な気体を用いた加圧パックで得られる。エーロゾルは、界面活性剤、例えばレシチンも都合よく含有し得る。薬物の用量は、計量バルブにより制御され得る。或いは、活性成分は、乾燥粉末、例えば好適な粉末ベース、例えばラクトース、デンプン、デンプン誘導体、例としてヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドン(polyvinyl pyrrolidone) (PVP)中の化合物の粉末ミックスの形態で得られる。粉末担体は、鼻腔においてゲルを形成する。粉末組成物は、例えばゼラチン又はブリスターパックの、例えばカプセル又は吸入器によって粉末が投与されるカートリッジ中の、単位用量形態で提示され得る。

10

20

【0050】

望ましい場合、製剤は、活性成分の持続又は制御放出投与に適合したエンテリックコーティングを用いて調製され得る。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬物送達デバイスに製剤化され得る。これらの送達系は、化合物の徐放性が必須な場合、及び処置レジメンに対する服薬遵守が重大な場合に有利である。経皮的送達系における化合物は、皮膚接着性固体担体に付着することが多い。目的の化合物は、透過増強剤、例えばアゾン(1-オードシルアザシクロヘプタン-2-オン)と組み合わせることもできる。徐放性送達系は、皮下に、手術又は注射により皮下層へと挿入される。皮下インプラントは、脂質可溶性膜、例えばシリコンゴム又は生分解性ポリマー、例としてポリ乳酸(polylactic acid)に化合物をカプセル化する。

30

【0051】

好適な製剤は、医薬担体、希釈剤及び賦形剤(excipient)と共に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。製剤学者は、本明細書の教示内で製剤を改変して、本発明の組成物を不安定にすること、又はその治療活性を損なうことなく、特定の投与経路に対する多数の製剤を得ることができる。

本化合物を水又は他のビヒクルにより可溶性にするその変更は、例えば、十分に当技術分野における普通の技術の範囲内である若干の変更(塩製剤、エステル化など)により容易に達成され得る。患者における最大限有益な効果のため、本化合物の薬物動態を管理するように、特定の化合物の投与経路及び投薬量レジメンを改変することも、十分に当技術分野の普通の技術の範囲内である。

40

【0052】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、個体における疾患の症状を低下させるのに必要とされる量を意味する。用量は、詳細な各ケースにおける個々の要件に調整される。その投与量は、多数の要因、例えば処置される疾患の重症度、患者の年齢及び全般的健康状態、患者が処置される他の医薬、投与の経路及び形態、並びに関与する医師の選択及び経験に応じて広い限界内で異なり得る。経口投与では、1日につき約0.

50

0.1～約1000mg/kg体重の一日投与量を、単剤療法において、及び／又は併用療法において適切とすべきである。好ましい一日投与量は、1日につき約0.1～約500mg/kg体重であり、0.1～約100mg/kg体重がより好ましく、1.0～約10mg/kg体重が最も好ましい。したがって、70kgのヒトに対する投与では、投与量の範囲は、1日につき約7mg～0.7gであり得る。一日投与量は、単回投与量として、又は分割投与量、典型的には1日につき1～5回の投与量で投与され得る。一般的に、処置は、化合物の最適な用量未満のより少ない投与量で開始される。その後、投与量は、個々の患者に対する最適な効果に達するまで少しずつ増加させる。本明細書に記載されている疾患の処置において、当業者は、過度の実験なしで、また、個人の知識、経験及び本出願の開示に依拠して、所定の疾患及び患者に対する本発明の化合物の具体的な治療有効量を確認することができる。

10

医薬品調製物は、好ましくは単位剤形である。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量中に細分される。単位剤形は、包装された調製物であり得、包装は、個別の量の調製物、例えばパケット錠剤、カプセル剤及びバイアル又はアンブル中の散剤を含有する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤若しくはロゼンジ剤そのものであり得、又は包装された形態で、適切な数のこれらのいずれかであり得る。

【0053】

本発明により、また本発明の範囲内に包含される代表的な化合物の例は、以下の表に示されている。後続するこれらの例及び調製物は、当業者が本発明をより明らかに理解すること、及び実践することを可能にするために示されている。これらは、本発明の範囲を限定せず、例証及びその代表に過ぎないと考えるべきである。

20

一般に、本出願に使用される命名法は、IUPAC体系的命名法生成のための、AUTONOMTM v. 4.0、Beilstein Instituteコンピューター化システムに基づく。描写されている構造と、その構造に与えられた名称との間で食い違いがある場合、描写されている構造により重きが置かれるべきである。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば太線又は破線で指し示されない場合、構造又は構造の一部は、そのすべての立体異性体を包含すると解釈されるべきである。

【0054】

試薬及び溶媒は、注記されている場合を除いて（種々のベンダーから）購入したままで使用した。適用可能な場合、「Celite」という用語は、以下の実施例で示されているように使用されて、商品名CELTE（登録商標）（珪藻土のブランド）を表す。適用可能な場合、クロマトグラフィー分離は、例えば、ISCO Combiflash（登録商標）Rfシステムを使用することにより一般的に利用できる技術及び設備を使用して行った。適用可能な場合、NMRスペクトルは、例えば、Bruker Avance EIE⁵⁰⁰分光計と重水素化溶媒、例えば、DMSO-d₆又は標準としての残留溶媒を使用することにより一般的に利用できる技術及び設備を使用して得た。適用可能な場合、融点は、例えば、SRSoptiMelt（登録商標）MPA100（補正／較正なしで得られる値）を使用することにより一般的に利用できる技術及び設備を使用して判定された。適用可能な場合、TLC分析は、例えば、UV及びI₂染色を使用して視覚化する、Aldrich 254nmガラス裏打ちプレート（60Å、250µm）を使用することにより一般的に利用できる技術及び設備を使用して行った。適用可能な場合、ESIマスペクトルは、例えば、特に指示がない限り、[M+H]⁺又は[M-H]⁻と示されている値を用いてACQUITY UPLC（登録商標）システムを使用することにより一般的に利用できる技術及び設備を使用して得た。適用可能な場合、生成物の構造は、2D NOESY（核オーバーハウザー分光法（Nuclear Overhauser Spectroscopy））実験により得た。

30

40

【0055】

化合物及び調製

本発明により、及び本発明の範囲内に包含される代表的な化合物の例は、本明細書で示

50

されている。これらの例及び調製物は、当業者が本発明をより明らかに理解すること、及び実践することを可能にするために示されている。これらは、本発明の範囲を限定せず、例証及びその代表に過ぎないと考えべきである。

【0056】

実験

本明細書で開示されているように、本明細書に記載されている式 I の化合物又はその形態を調製するための一般的な方法は、適切な置換を有する試薬の好適な選択により、スキーム A-J で要約されている方法を使用して調製でき、溶媒、温度、圧力及び他の反応条件は、当業者により容易に選択される。出発物質の多くは市販されており、又は利用できない場合は、標準的な周知の合成方法論により、若しくは、当業者に公知である技術を使用する、以下に記載されている経路を使用して調製できる。本明細書において示されている合成スキームは、複数の反応ステップを含み、その各々は、独立し、いずれかの先行又は後続するステップの有無を問わず実行できることが意図される。言い換えれば、単離に関して本明細書において示されている合成スキームの個々の反応ステップの各々が想定される。

10

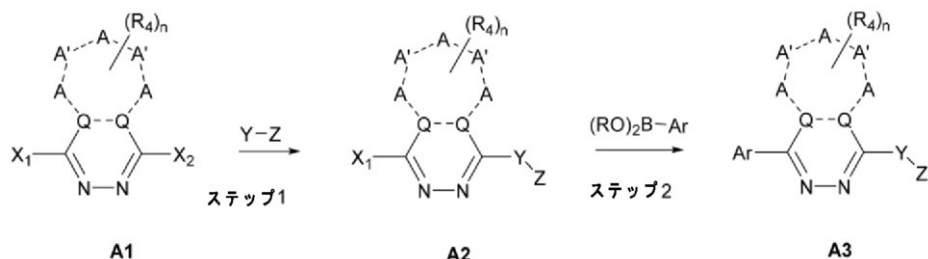
以下のスキームで描写されている基の性質に応じて、最終化合物又はその前駆体は、標準的な周知の合成方法、例えば S_N2 置換反応、鈴木カップリング、根岸カップリング及びバックワルドカップリングのような金属触媒カップリング反応、還元的アミノ化などを使用してさらに合成されて、一般式 I ~ II の化合物が得られる。

20

【0057】

スキーム A :

【化 4】



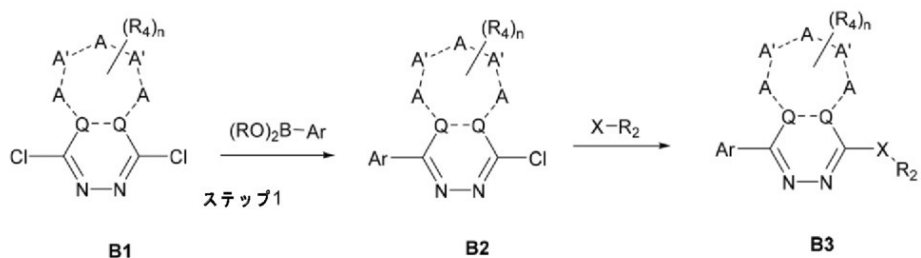
30

化合物 A 1 (式中、 X_1 及び X_2 は、独立して、臭素、塩素などである) は、好適な溶媒 (例えば NMP) 中の好適な塩基 (例えば DIEPA) の存在下での、適切なアミンを用いた、又は好適な溶媒 (例えば無水 THF) 中の好適な塩基 (例えば NaH) の存在下での、適切なアルコールを用いた求核性置換により化合物 A 2 に変換される。化合物 A 2 は、好適な溶媒 (例えば 1, 4-ジオキサン) 中において、触媒 (例えば Pd(dppf) Cl_2) 及び塩基 (例えば K_2CO_3 水溶液) の存在下で、アリール又はヘテロアリールボロン酸 (又はピナコールホウ素エステル) との鈴木カップリングにより化合物 A 3 に変換される。

【0058】

スキーム B :

【化 5】



40

化合物 B 1 は、好適な溶媒 (例えば 1, 4-ジオキサン) 中において、触媒 (例えば P

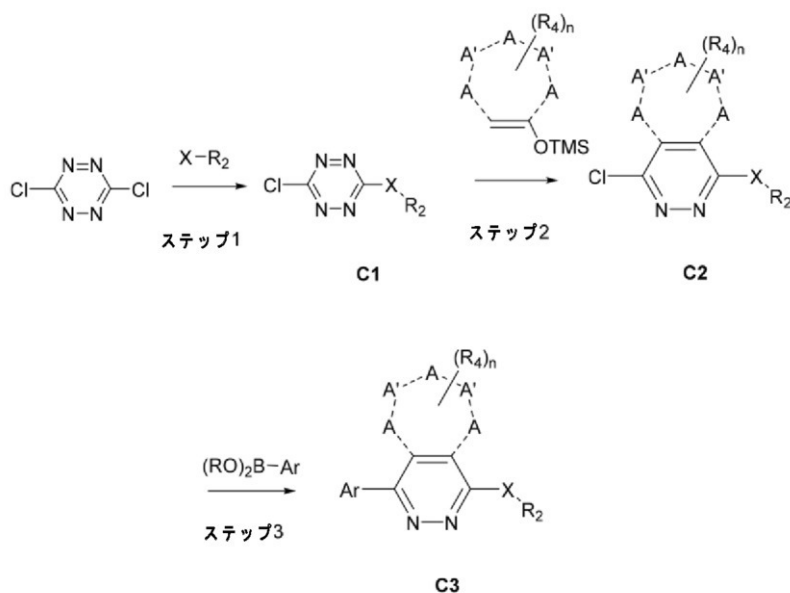
50

d (d p p f) C l₂) 及び塩基 (例えば K₂ C O₃ 水溶液) の存在下での、アリールー又はヘテロアリールーボロン酸 (又はピナコールホウ素エステル) との鈴木カップリングにより化合物 B 2 に変換される。化合物 B 2 は、好適な溶媒 (例えば P h M e) 中において、触媒 (例えば P d₂ (d b a)₃)、リガンド (例えば R u P h o s) 及び塩基 (例えば N a O^tB u) の存在下で、適切なアミンとのバックワルドーハートウィッグカップリングにより化合物 B 3 に変換される。

【 0 0 5 9 】

スキーム C :

【 化 6 】



10

20

【 0 0 6 0 】

化合物 C 1 は、好適な溶媒 (例えば D C M) 中において、好適な塩基 (例えば D I E P A) の存在下で、適切なアミンを用いて 1, 2, 4, 5-テトラジンから調製される。化合物 C 1 を、好適な溶媒 (例えば P h M e) 中において、適切なエノールエーテル又はエナミンとの逆電子要請型ディールスーアルダー反応により化合物 C 2 に変換する。スキーム A - ステップ 2 に記載されている条件に従って、化合物 C 2 を化合物 C 3 に変換した。

30

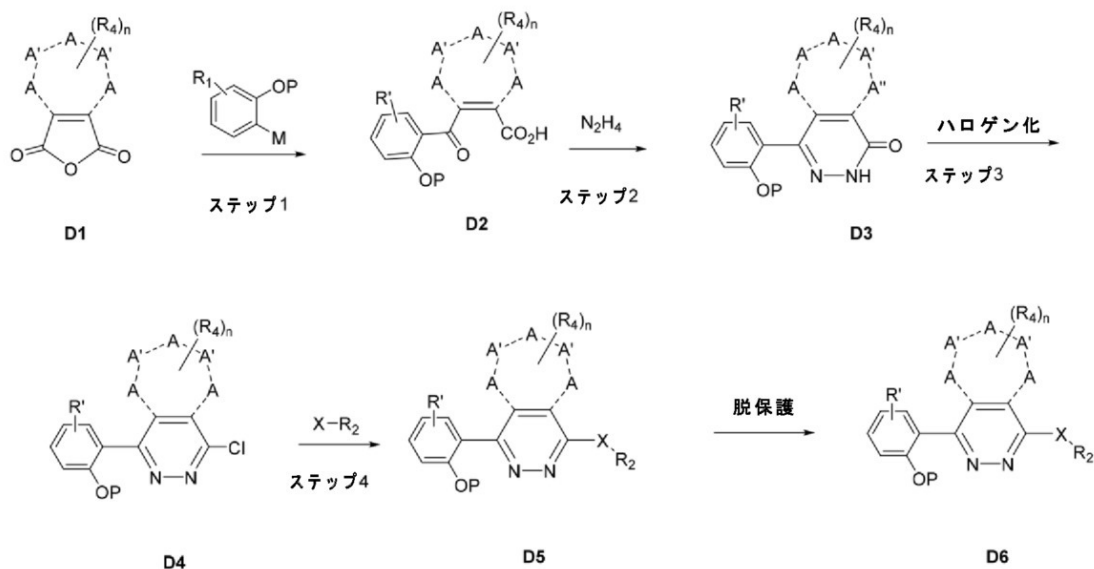
【 0 0 6 1 】

スキーム D :

40

50

【化 7】



10

【0062】

化合物 D 1 は、好適な溶媒（例えば T H F）中において、適切な有機金属化合物（例えばグリニャール試薬）と反応させることにより化合物 D 2（式中、P は保護基、例えば M e である）に変換される。化合物 D 2 は、好適な溶媒（例えば E t O H）中において、ヒドラジンの存在下で、縮合／環化シーケンスにより化合物 D 3 に変換される。化合物 D 3 は、脱水ハロゲン化剤（例えば P O C l₃）を用いた処理により化合物 D 4 に変換される。化合物 D 4 は、好適な溶媒（例えば P h M e）中において、触媒（例えば P d₂（d b a）₃）、リガンド（例えば R u P h o s）及び塩基（例えば N a O^tB u）の存在下での、適切なアミンとのバックワルドーハートウィッグカップリングにより化合物 D 5 に変換される。化合物 D 5 は、保護基を除去するのに適切な条件で処理すると、化合物 D 6 に変換される（例えば好適な溶媒（例えば D C M）中において、M e 保護基に対して D C M 中の B B r₃）。

20

【0063】

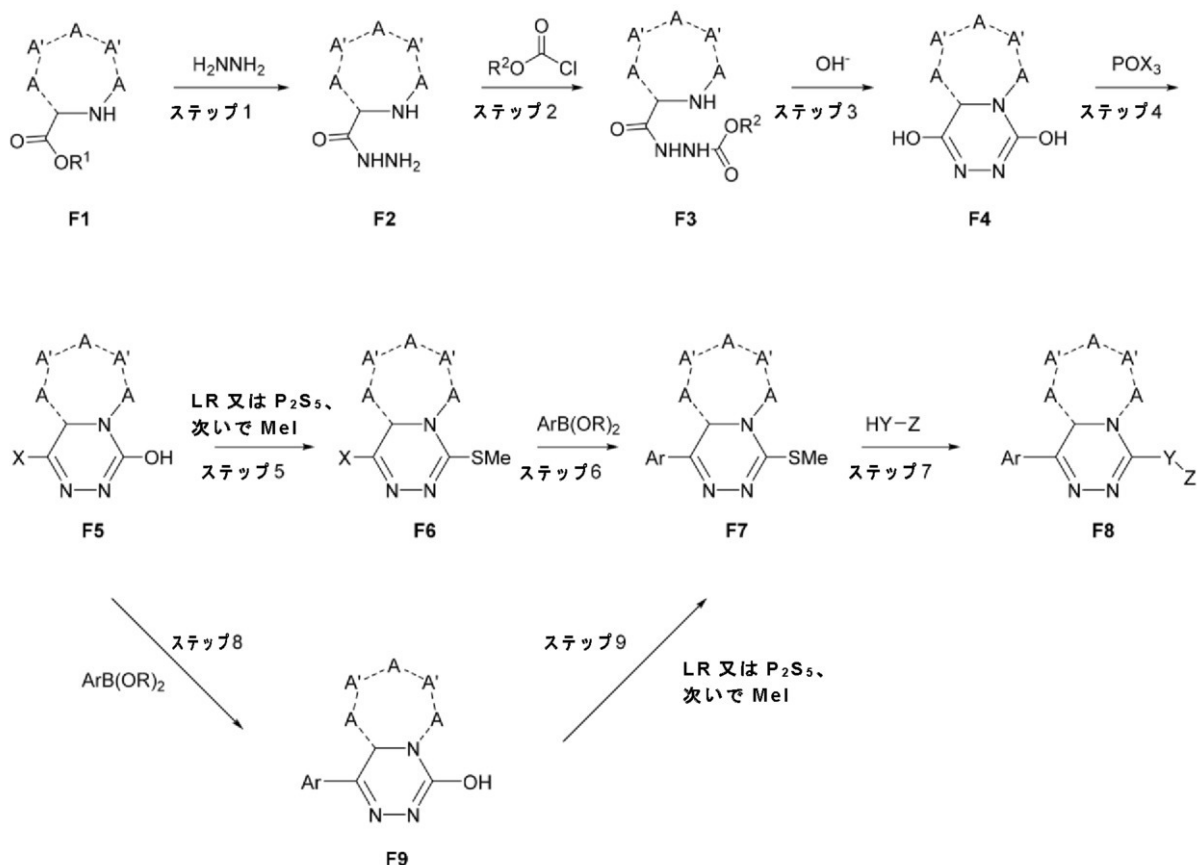
スキーム F：

30

40

50

【化 8】



10

20

30

40

【0064】

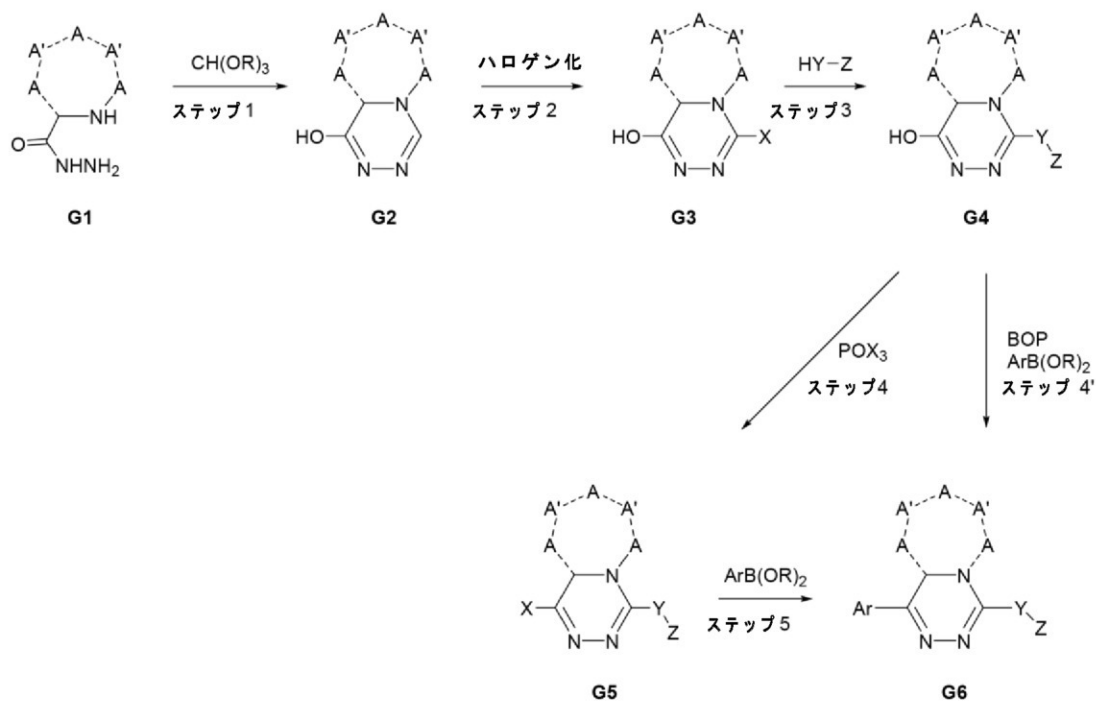
化合物 F1 は、好適な溶媒（例えば EtOH）中において、ヒドラジンと反応させることにより化合物 F2 に変換される。好適な溶媒（例えば DCM）中において、塩基（例えば DIPEA）の存在下でクロロホルメートとの F2 の反応により F3 が得られ、これを、好適な溶媒（例えば EtOH）中において、上昇温度（例えば 80℃）にて塩基（例えば KOH）で処理することにより F4 に環化した。化合物 F4 は、塩基（例えば DIPEA）の有無を問わず、POX₃（X = Cl 又は Br）で処理することにより化合物 F5 に変換される。F5 の、適切な温度、例えば 100℃でのチオ化試薬、例えばローソン試薬（LR）又は P₂S₅での処理、続いて MeI を用いたアルキル化により、F6 が得られる。化合物 F6 は、好適な溶媒（例えば ジオキサン）中において、好適な触媒（例えば PdCl₂dppf）及び塩基（例えば K₂CO₃）の存在下で、アリアル又はヘテロボロン酸又はボレートとの鈴木カップリングにより F7 に変換される。或いは、化合物 F5 は、最初に化合物 F9 を得るために、鈴木カップリングにより、それに LR 又は P₂S₅を用いたチオ化、及び MeI を用いた後続のアルキル化が続いて、化合物 F7 に変換される。好適な溶媒（例えば DMSO）中において、上昇温度（例えば 130℃）にて求核試薬との F7 の S_NAr 反応により、F8 が得られる。

【0065】

スキーム G：

50

【化 9】



10

20

【0066】

スキーム F におけるステップ 1 に従って調製した化合物 G 1 は、好適な溶媒（例えば EtOH）中において、上昇温度（例えば 100℃）にてトリールコキシオルトホルレートと反応させることにより、化合物 G 2 に変換される。好適な溶媒（例えば DMF）中における、ハロゲン化試薬（例えば NBS）との G 2 の反応により G 3 が得られ、これを求核試薬と反応させて、化合物 G 4 を得る。化合物 G 4 は、塩基（例えば DIPEA）の有無を問わず、上昇温度（例えば 100℃）にて POX_3 （ $\text{X} = \text{Cl}$ 又は Br ）を用いた処理により化合物 G 5 に変換される。化合物 G 5 の、好適な溶媒（例えば ジオキサン）中において、好適な触媒（例えば PdCl_2dppf ）及び塩基（例えば K_2CO_3 ）の存在下での、アリール又はヘテロアリールボロン酸又はボレートとの鈴木カップリングにより、G 6 が得られる。或いは、化合物 G 4 は、BOP-媒介鈴木カップリングにより、化合物 G 6 に直接的に変換され得る。

30

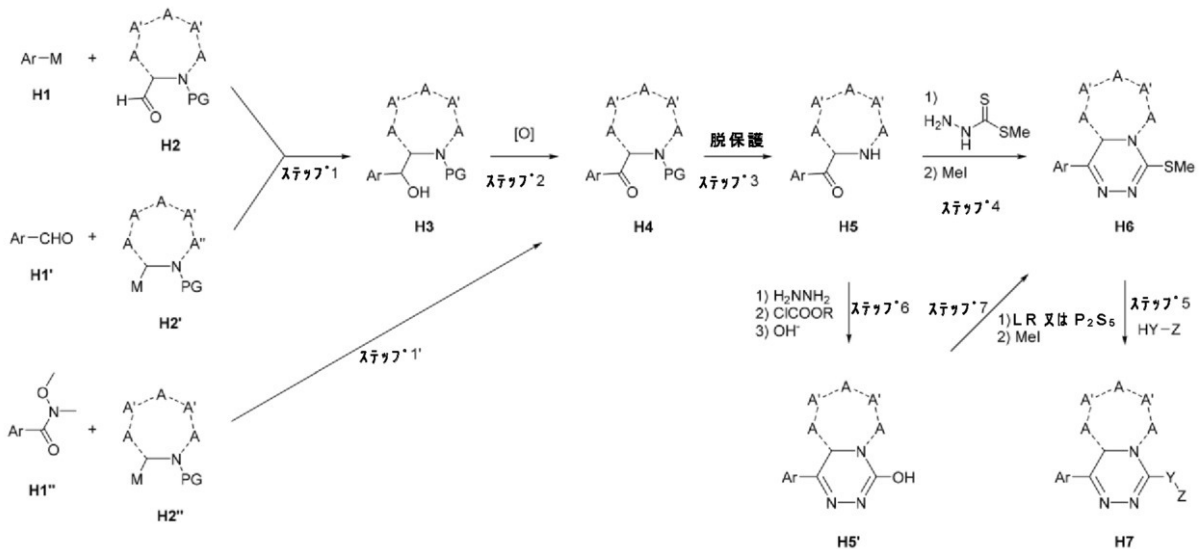
【0067】

スキーム H：

40

50

【化 1 0】



10

【 0 0 6 8】

有機金属化合物のアルデヒドとの、H1のH2との又はH1'のH2'との反応により、アルコールH3が得られる。化合物H3は、好適な溶媒（例えばDCM）中において、酸化剤（例えばMnO₂）で処理することによりH4に変換される。或いは、化合物H1'のH2'の反応により、H4が直接的に得られる。化合物H4の脱保護により、化合物H5が得られる。好適な溶媒（例えばEtOH）中において、上昇温度（例えば80℃）にて、化合物H5のメチルヒドラジンカルボジチオエートとの反応、続いて塩基（例えばK₂CO₃）の存在下でMeIを用いたアルキル化により、化合物H6が得られる。或いは、化合物H5は、好適な溶媒（例えばEtOH）中において、ヒドラジンと反応させることにより、続いて、好適な溶媒（例えばDCM）中において、塩基（例えばDIPEA）の存在下でのクロロホルメートとの反応、及び、好適な溶媒（例えばEtOH）中において、上昇温度（例えば80℃）にて、塩基（例えばKOH）を用いて処理することによる環化により、化合物H5'に変換される。好適な溶媒（例えばDMSO）中において、上昇温度（例えば130℃）でのH6の求核試薬とのS_NAr反応により、H7が得られる。

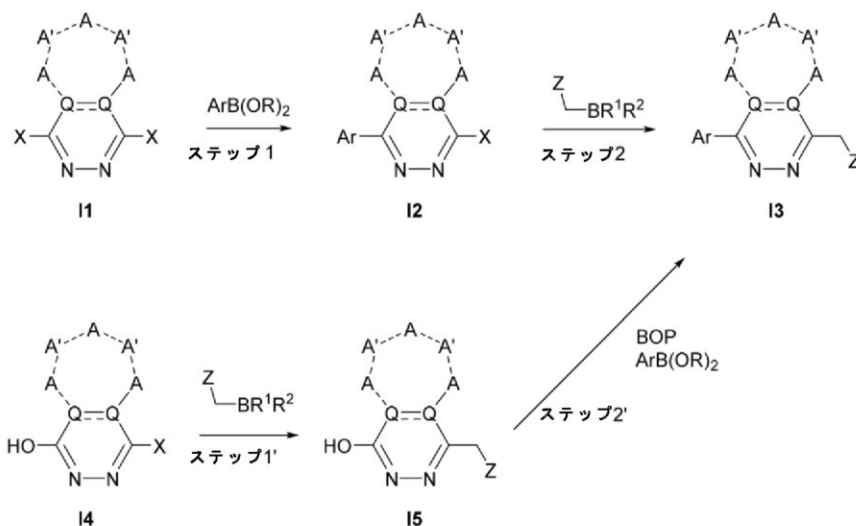
20

30

【 0 0 6 9】

スキーム I :

【化 1 1】



40

50

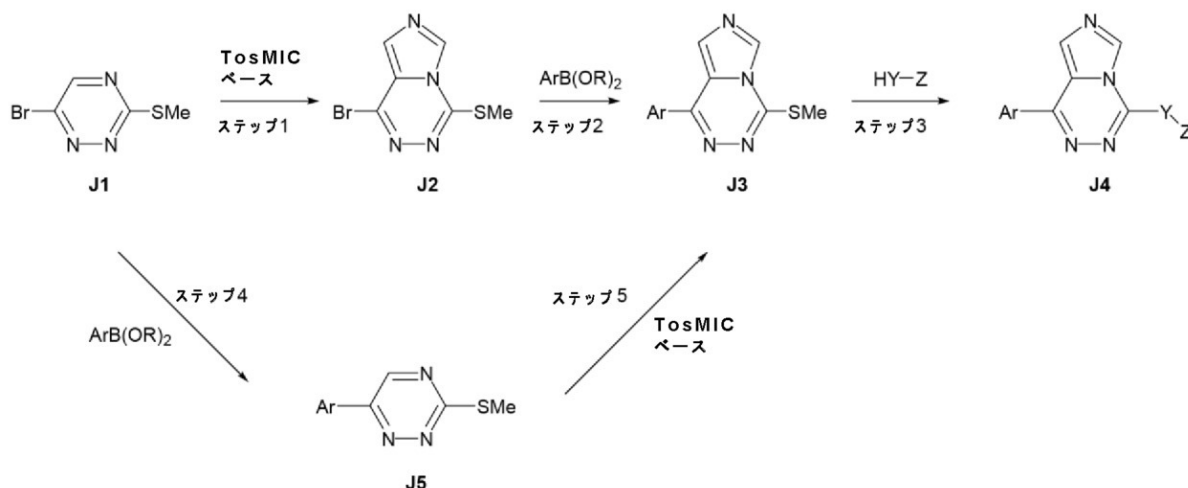
【0070】

化合物 I 1 は、好適な溶媒（例えばジオキサン）中において、好適な触媒（例えば PdCl_2dppf ）及び塩基（例えば K_2CO_3 ）の存在下でのボロン酸又はボレートとの 2 種のカップリング反応により、化合物 I 3 に変換される。或いは、化合物 I 4 は、ボロン酸又はボレートとのカップリングにより化合物 I 5 に変換され、これは、アリール又はヘテロアリールボロン酸又はボレートとの BOP-媒介鈴木カップリングにより化合物 I 3 にさらに変換される。

【0071】

スキーム J :

【化 1 2】



化合物 J 1 は、好適な溶媒（例えば DCE）中において、好適な塩基（例えば K_2CO_3 、DBU）の存在下で、TosMIC と反応させることにより化合物 J 2 に変換される。化合物 J 2 の、好適な溶媒（例えばジオキサン）中において、好適な触媒（例えば PdCl_2dppf ）及び塩基（例えば K_2CO_3 ）の存在下での、アリール又はヘテロアリールボロン酸又はボレートとの鈴木カップリングにより、J 3 が得られる。或いは、化合物 J 1 は、ボロン酸又はボレートとのカップリングにより化合物 J 5 に変換され、これは、好適な溶媒（例えば DCE）中において、好適な塩基（例えば K_2CO_3 、DBU）の存在下で、TosMIC と反応させることにより、化合物 J 3 にさらに変換される。好適な溶媒（例えば DMSO）中において、上昇温度（例えば 130°C ）にて、求核試薬との J 3 の SNAr 反応により、J 4 が得られる。

【0072】

合成例

より詳細に記載し、理解を補助するために、以下の非限定的な実施例を示して、本明細書に記載されている化合物の範囲をさらに完全に例証し、それらの範囲を具体的に限定すると解釈されるべきではない。当業者が確認する範囲内であり得、現在公知であり得る、又は後に開発され得る、本明細書に記載されている化合物のそのような変形は、本明細書に記載されている、及び本明細書の以下に請求されている化合物の範囲内に収まると考えられる。これらの実施例は、ある特定の化合物の調製を例証する。当業者は、これらの実施例に記載されている技術が、当業者により記載されるように、合成の実践において十分に機能し、したがってその実践に好ましい様式を構成する技術を表すことを理解する。しかし、本開示を踏まえると、多くの変化が、開示されている特定の方法においてなされ得、本明細書の精神及び範囲から逸脱することなく、似た、又は同様の結果をさらに得られると当業者が認識すべきことは、認識されるべきである。

【0073】

具体化されている化合物の以下の実施例以外に、そうではないと指し示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される原料の量、反応条件、実験データなどを表現す

るすべての数は、「約」という用語により修飾されていると理解されるべきである。したがって、そのようなすべての数は、反応により、又は可変実験条件の結果として得られることが求められる望ましい性質に応じて変動し得る近似値を表す。したがって、実験の再現性の予想される範囲内で、生じたデータに関する「約」という用語は、データについての範囲を指すが、但し、平均からの標準偏差に従って変動し得ることを条件とする。同様に、得られた実験結果では、生じたデータは、有効数の損失なしで、本データに対して一貫して切り上げる、又は切り捨てることがある。少なくとも、また、特許請求の範囲の均等物の原則の適用を限定しようと試みず、各数字パラメーターは、当業者により使用される有効数字及び切り上げ方を踏まえ、解釈されるべきである。

【0074】

10

本明細書の広い範囲を明記する数字範囲及びパラメーターは、近似値であるが、以下に明記されている実施例に明記されている数値は、できるだけ正確に報告されている。しかしあらゆる数値は、それぞれのテスト測定で見出される標準偏差から必ず生じるある特定の誤差を本質的に含有する。

【0075】

(化合物実施例)

上記で使用される通り、また本記載全体を通して、以下の略語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする：

【0076】

20

30

40

50

【表 3】

略語	意味	
9-BBN	9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン	
AcOH 又は HOAc	酢酸	
ACN 又は MeCN	アセトニトリル	
Ar	アルゴンガス	
aq.	水性	
BBr ₃	三臭化ホウ素	
BippyPhos	5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1' H-[1, 4']ピピラゾール	10
BOP	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ホスフェート	
Br ₂	臭素	
nBuLi	n-ブチルリチウム	
CaCO ₃	炭酸カルシウム	
Cbz-Cl	クロロギ酸ベンジル又はクロロ炭酸ベンジル又は Z-クロリド	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム又はクロロホルム-d	
Celite	珪藻土	
CH ₂ Cl ₂ 又は DCM	ジクロロメタン	
m-CPBA	メタ-クロロ過安息香酸	20
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
CO	一酸化炭素	
CuI	ヨウ化銅 (I)	
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
DCE	1, 2-ジクロロエタン又は二塩化エチレン	
DIEA 又は DIPEA 又は iPr ₂ NEt	N, N-ジイソプロピルエチルアミン又はヒューニッヒ塩基	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	30
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc 又は EA	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
EZ-Prep	Teledyne ISCO 社製の CombiFlash (登録商標) EZ Prep システム	
HATU	ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム	
HBr	臭化水素酸	
HBPIn	ピナコールボラン	
HCl	塩酸	
(HCHO) n	ホルムアルデヒド	40

HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
h, hr, min, s	時間 (h 又は hr)、分 (min)、秒 (s)	
iPrOH	イソプロピルアルコール	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
ローソン試薬	2, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン 2, 4-ジスルフィド	
LC/MS, LCMS 又は LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	10
M	モル濃度	
MeI	ヨードメタン	
MeOH	メタノール	
MOM-Br	プロモメチルメチルエーテル	
MS	質量分析	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	
Mg ₂ SO ₄	硫酸マグネシウム	
N ₂	窒素ガス	
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (sodium triacetoxhydroborate)	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	20
NaNO ₂	亜硝酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ HCO ₃	重炭酸アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
N ₂ H ₄ H ₂ O	ヒドラジン水和物	
NMP	N-メチルピロリドン	
NMR	核磁気共鳴	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム (II)	
Pd/C°	パラジウム炭素	
Pd ₂ (dba) ₃ 又は Pd ₂ dba ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)	30
PE	石油エーテル	30
PhMe	トルエン	
POBr ₃	臭化ホスホリル又はオキシ臭化リン	
prep-HPLC	分取高速液体クロマトグラフィー	
RT or R. T. 又は rt	室温	
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル	
sat.	飽和	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
SGC	溶媒和ガスクロマトグラフィー	
SiO ₂	二酸化ケイ素又はシリカゲル	
TBAF	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	
t-Bu	tert-ブチル	
TEA, NEt ₃ , Et ₃ N	トリエチルアミン	40

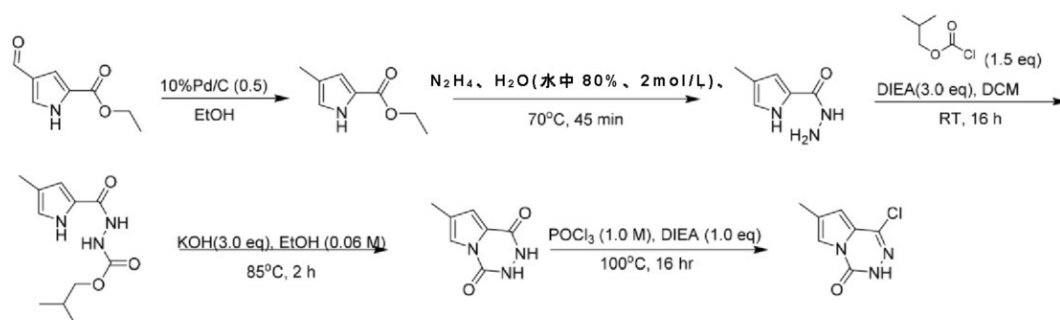
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TosMIC, TsMIC	トルエンスルホニルメチルイソシアニド
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
Pd XPhos G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタンスルホネート
Pd XPhos G4	メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ- <i>i</i> -プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II)

10

【0077】

中間体 1 a : 1-クロロ-7-メチルピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4 (3H)-オン

【化13】



20

【0078】

ステップ1. エチル 4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート

30

EtOH (150 mL) 中のエチル 4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (10.3 g、61.6 mmol、1.0 当量) 及び Pd/C (10%、2.0 g) の混合物を、水素 (バルーン) 下、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗無色油状物 (8.50 g、収率 90%) をさらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z 154.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ2. 4-メチル-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド

$N_2H_4 \cdot H_2O$ (80%、28 mL) 中のエチル 4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (8.50 g、55.5 mmol) の溶液を、70°C で 45 分間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過した。濾過ケーキを EtOH で洗浄し、真空中で乾燥させて、4-メチル-1H-ピロール-2-カルボヒドラジドを白色固体 (7.5 g、収率 97%) として得た。MS m/z 140.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.00 (s, 3H)。

40

【0079】

ステップ3. イソブチル 2-(4-メチル-1H-ピロール-2-カルボニル) ヒドラジン-1-カルボキシレート

DCM (540 mL) 中の 4-メチル-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド (7.5 g、53.9 mmol、1.0 当量) 及び DIEA (20.9 g、161 mmol、3.0 当量) の懸濁液に、氷水冷却浴でイソブチルカルボノクロリデート (11.1 g、80.9 mmol、1.5 当量) を滴下添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。完了した

50

ら、反応混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、ヘキサン中0～30% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、イソブチル2-(4-メチル-1H-ピロール-2-カルボニル)ヒドラジン-1-カルボキシレート(12.0 g、93%)を白色固体として得た。MS m/z 240.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0080】

ステップ4. 7-メチル-2,3-ジヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1,4-ジオン

EtOH(840 mL)中のイソブチル2-(4-メチル-1H-ピロール-2-カルボニル)ヒドラジン-1-カルボキシレート(12.0 g、50.2 mmol、1.0当量)の溶液に、KOH(8.40 g、151 mmol、3.0当量)を添加した。混合物を85℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾過ケーキをEtOHで洗浄した。固体を水で溶解し、1M HClでpH=4に調整した。沈殿物を濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空中で乾燥させて、7-メチル-2,3-ジヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1,4-ジオン(4.0 g、収率48%)を白色固体として得た。MS m/z 166.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0081】

ステップ5. 1-クロロ-7-メチルピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

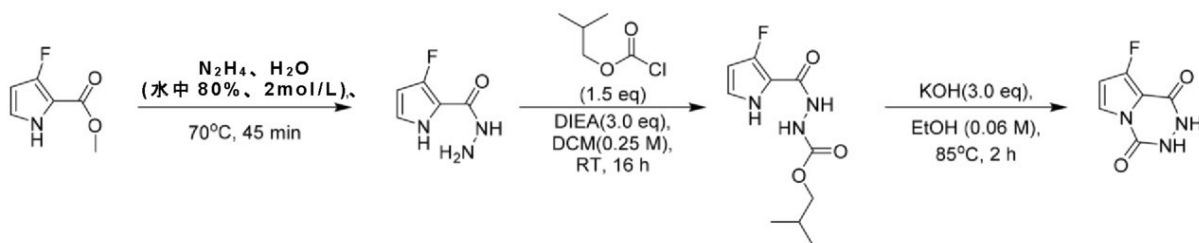
POCl_3 (1.0 M、25 mL)中の7-メチル-2,3-ジヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1,4-ジオン(4.0 g、24.2 mmol、1.0当量)の溶液に、氷冷却浴でDIEA(3.12 g、24.2 mmol、1.0当量)を滴下添加した。混合物を100℃で16時間攪拌し、次いで室温に冷却し、濃縮した。残留物を氷水に慎重に注ぎ入れ、飽和 NaHCO_3 水溶液でpH=8に調整した。混合物をDCM:MeOH(10:1、100 mL×3)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中0～50% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-クロロ-7-メチルピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(2.0 g、収率45%)を白色固体として得た。MS m/z 184.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.43 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.23 (s, 3H)。

20

30

中間体1b: 8-フルオロ-2,3-ジヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1,4-ジオン

【化14】



40

【0082】

ステップ1. 3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド

$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (水中80%、18 mL)及びメチル3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(3.14 g、20.0 mmol)の混合物を、70℃で45分間攪拌した。室温に冷却した後、沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥させて、3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド(2.30 g、73%)を白色固体として得た。MS m/z 144.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 4.6, 3.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H)。

50

【0083】

ステップ2. イソブチル 2- (3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボニル) ヒドラジン-1-カルボキシレート

DCM (60 mL) 中の 3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド (2.15 g、15.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、DIPEA (5.80 g、45.0 mmol、3.0 当量) を添加した。イソブチルカルボノクロリデート (3.00 g、22.5 mmol、1.5 当量) を混合物にゆっくりと添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。濃縮した後、混合物を EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、ヘキサン中 0~50% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、イソブチル 2- (3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボニル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (2.44 g、収率 66.7%) を黄色固体として得た。MS m/z 244.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.67 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

10

【0084】

ステップ3. 8-フルオロ-2, 3-ジヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1, 4-ジオン

EtOH (60 mL) 中のイソブチル 2- (3-フルオロ-1H-ピロール-2-カルボニル) ヒドラジン-1-カルボキシレート (2.44 g、10.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、KOH (1.68 g、30 mmol、3 当量) を添加した。混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、1 M HCl で pH 6~7 に調整した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥させて、8-フルオロ-2, 3-ジヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1, 4-ジオン (1.16 g、収率 68.7%) を褐色固体として得た。MS m/z 168.0 [M-H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 2H), 7.57 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.4 Hz, 1H).

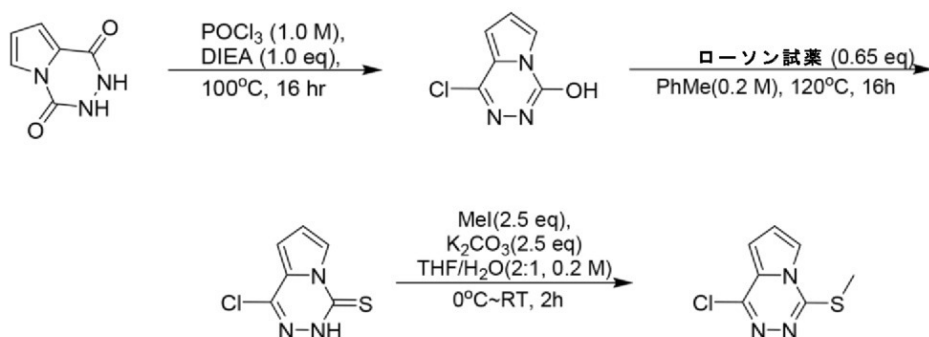
20

【0085】

中間体 1c: 1-クロロ-4- (メチルチオ) ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

30

【化15】



40

【0086】

ステップ1. 1-クロロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール

POCl₃ (60 mL) 中の 2, 3-ジヒドロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-1, 4-ジオン (中間体 1b の手順の通りに調製した、2 g、13.2 mmol) の攪拌溶液に、DIEA (1.84 g、14.2 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を冷飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗製物を DCM でさらにトリチュレーションして、表題化合物である 1-クロロピロロ [

50

1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール (0.867 g、収率 38.6%) をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS m/z 169.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H).

【0087】

ステップ2. 1-クロロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4 (3H)-チオン

トルエン (1200 mL) 中の1-クロロピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール (30.0 g、177 mmol) の溶液に、ローソン試薬 (46.2 g、114 mmol) を添加した。反応物を120°Cで16時間攪拌した。混合物をH₂O (1.5 L) で希釈し、pH=3になるまでHCl水溶液 (1M) で酸性化し、EAで抽出した。EA層を飽和NaHCO₃水溶液 (1 L) 及びブライン (1 L) で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製の1-クロロ-3H-ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-チオン (粗製 35.0 g、超過質量) を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z 184.1 $[M-H]^-$.

【0088】

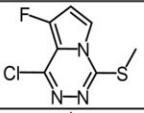
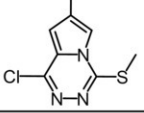
ステップ3. 1-クロロ-4-(メチルチオ)ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

THF (600 mL) 及び水 (300 mL) 中の1-クロロ-3H-ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-チオン (粗製 35.0 g、189 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (65.2 g、472 mmol)、続いてヨードメタン (68.6 g、483 mmol) を0°Cで添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水で希釈し、EA (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~20/1) により精製して、表題生成物である1-クロロ-4-メチルスルファニル-ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン (21.8 g、2ステップにわたって収率 57.9%) を白色固体として得た。MS m/z 200.0 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.83 (dd, J = 2.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 4.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 4.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

以下の中間体は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、中間体 1c の手順に従って調製した。

【0089】

【表4】

構造	スペクトルデータ
	中間体1bから; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.33 (s, 1H).
	中間体1aから; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).

中間体 1d: 1-ブロモ-4-(メチルチオ)ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

【0090】

10

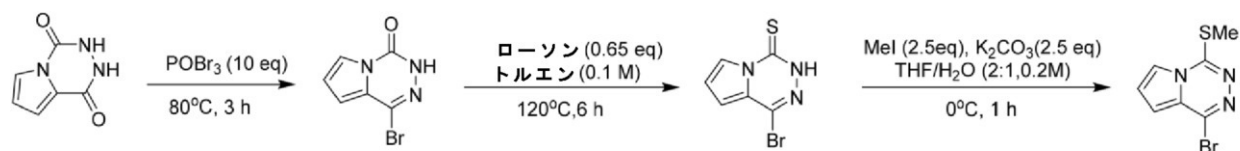
20

30

40

50

【化 16】



【0091】

ステップ1. 1-ブロモピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

2,3-ジヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1,4-ジオン(30.0 g、0.199 mol、1.0当量)及びPOBr₃(570 g、1.99 mol、10当量)の混合物を、80°Cで3時間加熱した。熱反応混合物を氷及び飽和NaHCO₃水溶液の攪拌混合物にゆっくりと注ぎ入れた。混合物を固体NaHCO₃でpH約7に中和し、MeOH/DCMの混合物(1L×2、1:10)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をDCMでトリチュレーションし、濾過し、DCMで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、1-ブロモピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(21.9 g、収率51.8%)を桃色固体として得た。MS m/z 214.0、215.9 [M+H]⁺。

【0092】

ステップ2. 1-ブロモピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-チオン

DMSO(472 mL)中の1-ブロモピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン(10.0 g、46.7 mmol、1.0当量)の溶液に、ローソン試薬(12.4 g、30.7 mmol、0.65当量)を添加した。反応混合物を120°Cで6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAc(300 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、ヘキサン中0~30% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-チオンを白色固体(1.56 g、収率14.5%)として得た。MS m/z 228.0, 230.0 [M-H]⁻; ¹H NMR(400 Hz, DMSO-d₆) δ 14.15 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.7, 3.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.9, 1.4 Hz, 1H)。

【0093】

ステップ3. 1-ブロモ-4-(メチルチオ)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン

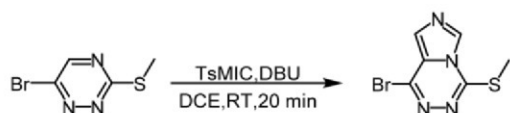
THF(43 mL)及び水(21 mL)中の1-ブロモピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-チオン(2.00 g、8.69 mmol、1.0当量)及びK₂CO₃(3.00 g、21.7 mmol、2.5当量)の混合物に、ヨードメタン(1.35 mL、2.28 g/mL、21.7 mmol、2.5当量)を0°Cで滴下添加した。反応物を0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中0~30% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモ-4-(メチルチオ)ピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン(1.40 g、収率66.1%)を白色固体として得た。MS m/z 243.9, 246.0 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 Hz, DMSO-d₆) δ 7.83 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)。

【0094】

中間体1e: 1-ブロモ-4-(メチルチオ)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]ト

リアジン

【化17】



DCE (50 mL) 中の TsMIC (5.21 g、26.69 mmol、1.1 当量) 及び DBU (4.43 mg、29.12 mmol、1.2 当量) の溶液に、6-ブロモ-3-(メチルチオ)-1,2,4-トリアジン (5 g、24.26 mmol、1.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、次いで水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 15 : 1) により精製して、1-ブロモ-4-(メチルチオ)イミダゾ [1,5-d] [1,2,4] トリアジン (3.71 g、収率 62.38%) を黄色固体として得た。MS m/z 244.9, 246.9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

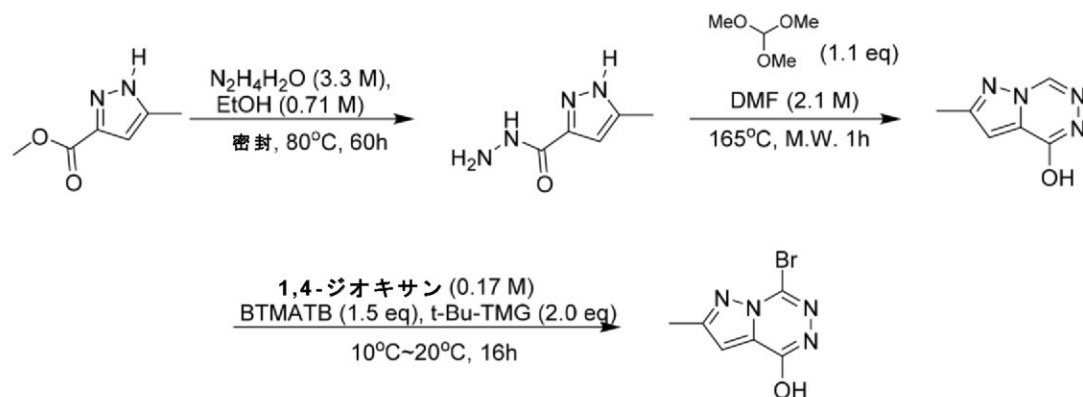
10

【0095】

中間体 1f : 7-ブロモ-2-メチルピラゾロ [1,5-d] [1,2,4] トリアジン-4-オール

【化18】

20



30

【0096】

ステップ1. 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

ヒドラジン水和物 (54 mL、1.032 g/mL、1.11 mol、6.2 当量) を、EtOH (250 mL) 中のメチル5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (25.0 g、0.178 mol、1.0 当量) の溶液に添加した。混合物を密封し、80°C で 60 時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を水 / MeOH の 1 / 1 混合物で処理し、濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド (21.7 g、収率 87.0%) を白色固体として得た。MS m/z 141.1 [M+H]⁺.

40

【0097】

ステップ2. 2-メチルピラゾロ [1,5-d] [1,2,4] トリアジン-4-オール

DMF (10 mL) 中の 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド (3.00 g、21.4 mmol、1.0 当量) 及びトリメトキシメタン (2.57 mL、0.970 g/mL、23.5 mmol、1.1 当量) の混合物を、管内に密封した。反応混合物をマイクロ波下、165°C で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。沈殿物を濾過により収集し、EtOH で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-メチルピラゾロ [1,5-d] [1,2,4] トリアジン-4-オール (1.70 g、収率 52.9%) を白色固体として得た。MS m/z 149.2 [M-H]⁻.

50

【0098】

ステップ3. 7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール

ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (26.5 g、68.0 mmol、1.5 当量) を、1,4-ジオキサン (290 mL) 中の2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール (6.80 g、45.3 mmol、1.0 当量) 及び2-(tert-ブチル)-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (18.3 mL、0.85 g/mL、90.6 mmol、2.0 当量) の攪拌溶液にN₂下、10℃で少量ずつ添加した。添加が完了したら、混合物を20℃に加温し、この温度で16時間攪拌した。次いで、混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液の混合物でクエンチし、次いでEtOAc (150 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をEtOAcでトリチュレーションし、濾過し、EtOAcで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール (7.60 g、収率73.6%) をオフホワイトの固体として得た。MS m/z 229.0, 230.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

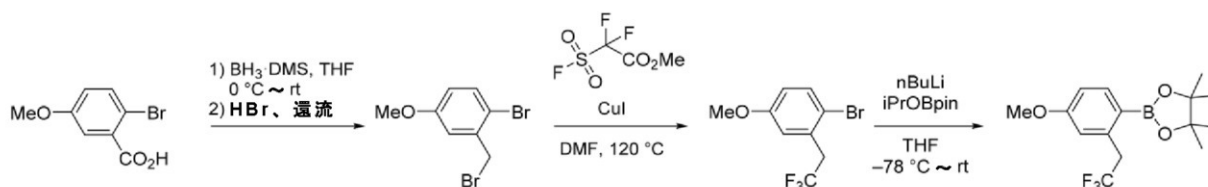
10

【0099】

中間体2a: 2-(4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化19】

20



【0100】

ステップ1: (2-ブロモ-5-メトキシフェニル)メタノール

THF (86 mL) 中の2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸 (9.95 g、43.1 mmol) の氷で冷却した溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (6.01 mL、64.6 mmol) を添加した。得られた混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、5分間攪拌した。反応物を濃縮し、得られた黄色油状物をEtOAc (150 mL) に溶解し、10% Na₂CO₃ (30 mL) で洗浄した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、無色油状物を得、これをさらに精製することなく次のステップに適用した。

30

【0101】

ステップ2: 1-ブロモ-2-(プロモメチル)-4-メトキシベンゼン

濃HBr (30 mL) 中の粗製の[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールを2時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、白色固体を得た。SiO₂上でのクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン、10~30%) により精製して、白色固体 (10.99 g、91%、2ステップ) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J= 8.9 Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

40

【0102】

ステップ3: 1-ブロモ-4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン

DMF (45 mL) 中の1-ブロモ-2-(プロモメチル)-4-メトキシベンゼン

50

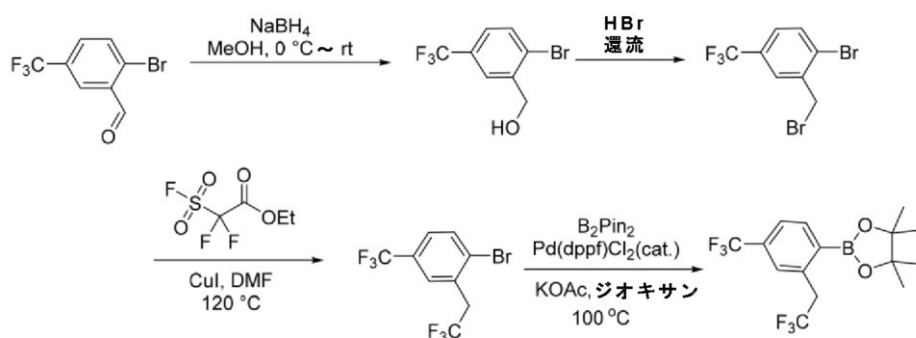
(5.62 g、20.1 mmol) の溶液に、CuI (9.56 g、50.2 mmol) を添加し、溶液を Ar でスパージした。この溶液にジフルオロフルオロスルホニル酢酸メチルエステル (6.4 mL、50.2 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 120 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、10 分間攪拌した。濃水酸化アンモニウム (30 mL) を滴下添加し、混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した後、室温に加温した。EtOAc (200 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、層を分離した。水層を、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。SiO₂ 上でのクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、0 ~ 10 %) により精製して、薄黄色油状物 (4.13 g、77 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.8 Hz, 3.1 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.60 (q, J = 10.5 Hz, 2 H).

10

【0103】

中間体 2b : 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン

【化20】



20

ステップ 1. (2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

MeOH (300 mL) 中の 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (30.0 g、118.6 mmol、1.0 当量) の溶液に、NaBH₄ (13.5 g、3 当量) を 0 °C でゆっくりと添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (250 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。濾液を真空中で濃縮して、(2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (27 g、収率 78.4 %) を白色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.44 - 7.39 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H).

30

【0104】

ステップ 2. 1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (26.0 g、102.0 mmol、1.0 当量) を HBr 水溶液 (156 mL) に添加した。反応混合物を、N₂ 雰囲気下、120 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ (100 mL) で希釈し、DCM (250 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 0 % ~ 10 %) により精製して、1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (25 g、収率 76.9 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 4.83 (s, 2 H).

40

【0105】

ステップ 3. 1-ブロモ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-(トリフル

50

オロメチル) ベンゼン

DMF (280 mL) 中の 1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (40.5 g、127.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、N₂ 下、室温で CuI (60.7 g、2.5 当量) 及びエチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル) アセテート (65.7 g、2.5 当量) を添加した。反応混合物を N₂ 雰囲気下、120 °C で一晩攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、EtOAc (1200 mL) で希釈し、0 °C で 10 分間攪拌した。水酸化アンモニウム (240 mL) の溶液を滴下添加した。混合物を、0 °C から室温に加温しながら 20 分にわたって攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (550 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 0 % ~ 10 %) により精製して、1-ブロモ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (16.8 g、収率 17.9 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (dd, J = 15.1, 8.2 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 11.0 Hz, 2H).

10

【0106】

ステップ 4. 4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン

1,4-ジオキサン (160 mL) 中の 1-ブロモ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (16.8 g、54.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (27.8 g、2 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (4.0 g、0.1 当量) 及び KOAc (16.1 g、3 当量) を N₂ 雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を N₂ 下、100 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (90 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 0 % ~ 10 %) により精製して、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン (10.5 g、収率 45.8 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 4.08 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H).

30

【0107】

以下の中間体は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、中間体 2a 及び 2b の手順に従って調製した。

【表 5】

構造	スペクトルデータ
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.81 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).
	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 3.81 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.33 (s, 12H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H).

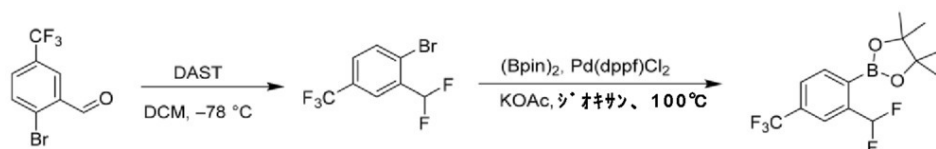
40

【0108】

中間体 2c : 2-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

50

【化 2 1】



【0109】

ステップ 1. 1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

DAST (10 当量、39.5 mmol) を、DCM (5 mL、78.0 mmol) 中の 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1 g、3.9 mmol) の -78 °C 溶液に滴下添加した。反応物を 15 分間攪拌し、次いで室温に昇温させた。4 時間後、TLC が不完全な変換を示したので、混合物を -78 °C に再度冷却し、追加の DAST (1 当量、3.9 mmol) を添加した。混合物を室温に昇温させ、一晩攪拌し、次いで氷及び希 NH₄OH に注ぎ入れ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させて、残留物を得、これをシリカのショートプラグで精製して、粗生成物である 1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (350 mg、1.2 mmol、収率 32.2%) を無色油状物として得た。

【0110】

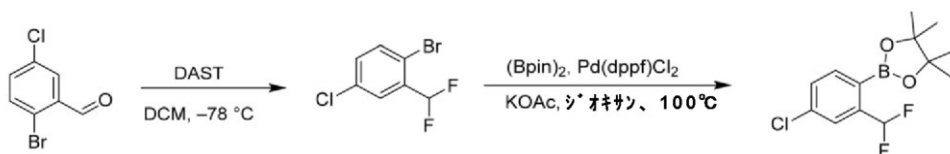
ステップ 2. 2-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の 1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (100 mg、0.36 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.5 当量、0.5 mmol)、酢酸カリウム (2 当量、0.72 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ii) (0.15 当量、0.05 mmol) を添加した。混合物を N₂ 雰囲気下、16 時間 100 °C で 16 時間攪拌し、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応後、溶媒を真空中で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (PE 中 10~15% EA) により精製して、2-[2-(ジフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (30 mg、0.09 mmol、収率 25.6%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 12H)。

【0111】

中間体 2d: 2-(4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 2 2】

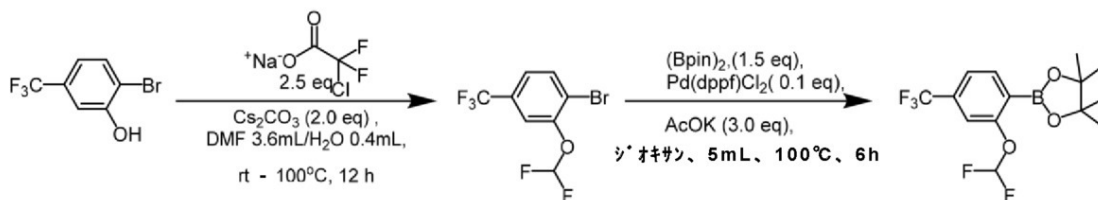


表題化合物は、中間体 2c の手順に従う類似の様式で、ステップ 1 において 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの代わりに 2-ブロモ-5-クロロベンズアルデヒドを使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.32 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H)。

【0112】

中間体 2e: 2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 2 3】



【0113】

ステップ 1. 1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

水 (20 mL) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中の 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェノール (5.00 g、20.7 mmol、1.0 当量)、ナトリウム 2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセテート (difluoroacetate) (7.07 g、51.9 mmol、2.50 当量) 及び炭酸セシウム (11.5 g、41.5 mmol、2.0 当量) の混合物を、100°C で 12 時間加熱した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈した。反応混合物を水及びブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、ヘキサン中 0~50% EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.8 g、収率 47%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【0114】

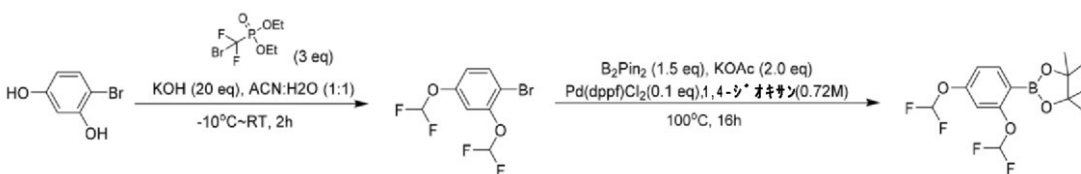
ステップ 2. 2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

1, 4-ジオキササン (30 mL) 中の 1-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.80 g、9.62 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (36.6 g、14.4 mmol、1.50 当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (dichloropalladium) (II) (704 mg、0.96 mmol、0.1 当量)、酢酸カリウム (2.82 g、28.9 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を窒素下、100°C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を EA で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを白色固体 (1.70 g、収率 52%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 1.31 (s, 12H).

【0115】

中間体 2f: 2-(2, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

【化 2 4】



【0116】

10

20

30

40

50

ステップ 1. 1-ブロモ-2, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) ベンゼン

ACN/H₂O (1:1, 100 mL) 中の 4-ブロモベンゼン-1, 3-ジオール (10.0 g、53.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、KOH (60.0 g、1.07 mol、2.0 当量) を 0℃ でゆっくりと添加した。混合物を 10 分間攪拌し、-10℃ に冷却した。ジエチル (プロモジフルオロメチル) ホスホネート (42.70 g、160.2 mmol、3.0 当量) をゆっくりと添加し、混合物を 10 分間攪拌し、室温に加温し、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE:EA = 0% ~ 5%) により精製して、1-ブロモ-2, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) ベンゼン (3.30 g、収率 21.3%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 76.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H).

10

【0117】

ステップ 2. 2- (2, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

1, 4-ジオキサン中の 1-ブロモ-2, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) ベンゼン (3.30 g、11.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、KOAc (2.23 g、22.8 mmol、2.0 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (0.830 g、1.10 mmol、0.1 当量) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (4.34 g、17.1 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を N₂ 下、100℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE:EA = 0% ~ 10%) により精製して、2- (2, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.0 g、収率 52%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 1.29 (s, 12H).

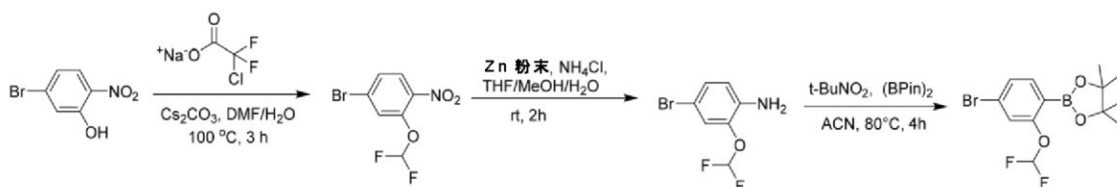
20

【0118】

中間体 2 g. 2- (4-ブロモ-2- (ジフルオロメトキシ) フェニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

30

【化 25】



【0119】

ステップ 1. 4-ブロモ-2- (ジフルオロメトキシ) -1-ニトロベンゼン

DMF (135 mL) / H₂O (15 mL) 中の 5-ブロモ-2-ニトロフェノール (5.7 g、26.15 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (17.0 g、52.29 mmol) 及びナトリウム 2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセテート (10.0 g、65.37 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで 100℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (500 mL) と EA (200 mL) との間で分配した。水相を、EA (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し (300 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (PE 中 0 ~ 20% EA) により精製して、4-ブロモ-2- (ジフルオロメトキシ) -1-ニトロベンゼンを黄色油状物 (4.0 g、収率 57%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 72.4 Hz, 1H).

40

50

【0120】

ステップ2. 4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン

THF (10 mL) / H₂O (5 mL) 中の4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン (1.0 g、3.73 mmol) の溶液に、H₂O (10 mL) 中のNH₄Cl (1.6 g、29.85 mmol)、Zn (1.95 g、29.85 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでセライトのパッドに通して濾過し、EAですすいだ。濾液をEA (30 mL × 2) で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、デカントし、濃縮し、シリカゲルカラム (PE中0~10% EA) により精製して、4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)アニリンを黄色油状物 (750 mg、収率84%) として得た。MS m/z 236.0 [M-1]⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H).

10

【0121】

ステップ3. 2-(4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

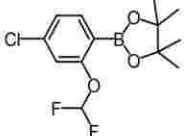
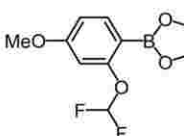
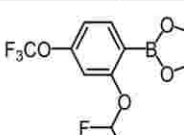
MeCN (300 mL) 中の4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン (13.0 g、54.61 mmol) の溶液にt-BuNO₂ (8.45 g、81.92 mmol)、(BPi n)₂ (15.26 g、60.08 mmol) を0℃で添加した。混合物を80℃で4時間攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲルカラム (PE中0~5% EA) により精製して、2-(4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを黄色油状物 (5.4 g、収率28%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H).

20

【0122】

以下の中間体は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、中間体2e~2gの手順に従って調製した。

【表6】

構造	スペクトルデータ
	MS m/z 304.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 12H).
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 70.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.27 (s, 12H).
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.53 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 12H).

30

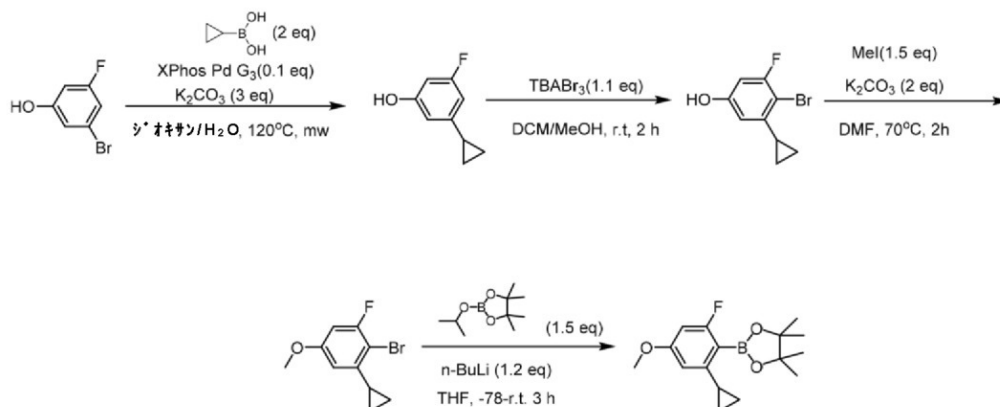
40

【0123】

中間体2h: 2-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

50

【化 2 6】



10

ステップ 1. 3-シクロプロピル-5-フルオロフェノール

ジオキサン (40 mL) 及び水 (10 mL) 中の 3-ブロモ-5-フルオロフェノール (5.0 g、26.3 mmol、1.0 当量) の溶液にシクロプロピルボロン酸 (4.5 g、52.6 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (377 mg、0.52 mmol、0.2 当量) 及び炭酸セシウム (25.7 g、78.9 mmol、3.0 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、100℃で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (200 mL) で洗浄した。水相を、6 M HCl の添加により pH 約 4 に調整し、次いで酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% 酢酸エチル) により精製して、4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-フルオロフェノール (3.1 g、収率 77.5%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 6.31 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.25 (m, 1H), 6.25 - 6.22 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.66 - 0.58 (m, 2H).

20

【0124】

ステップ 2. 4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-フルオロフェノール

ジクロロメタン (15 mL) 及びメタノール (15 mL) 中の 4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-フルオロフェノール (3 g、19.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、テトラブチルアンモニウムトリブロミド (10.4 g、21.7 mmol、1.1 当量) を添加した。得られた混合物を室温で 2 h 攪拌した。水 (100 mL) を次いで添加した。混合物を、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% 酢酸エチル) により精製して、4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-フルオロフェノール (3.9 g、収率 85.7%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 6.50 - 6.42 (m, 1H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.03 - 0.97 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H).

30

40

【0125】

ステップ 3. 2-ブロモ-1-シクロプロピル-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン

N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の 4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-フルオロフェノール (3.9 g、16.9 mmol、1.0 当量) の溶液に、ヨウ化メチル (1.58 mL、25.4 mmol、1.5 当量) 及び炭酸カリウム (4.67 g、33.8 mmol、2.0 当量) を添加した。得られた混合物を 70℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (3×100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 3% 酢酸エチル) により精製して、2-ブロモ-1-シクロプロピル-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン

50

ン (3.1 g、収率 74.8%) を桃色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.48 - 6.28 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 3H), 2.26 - 2.08 (m, 1H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.77 - 0.59 (m, 2H).

【0126】

ステップ4. 2-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

テトラヒドロフラン (30 mL) 中の2-ブロモ-1-シクロプロピル-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン (3.0 g、12.2 mmol、1.0当量) の溶液に、 n -ブチルリチウム (6.3 mL、15.9 mmol、1.3当量、ヘキサン中 2.5 M) を -78°C で添加した。得られた混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.97 mL、14.6 mmol、1.2当量) を滴下添加した。得られた混合物を室温に加温し、さらに2時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) によりクエンチし、混合物を、酢酸エチル (4×50 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 3% 酢酸エチル) により精製して、2-(2-シクロプロピル-6-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.9 g、収率 53.3%) を薄黄色油状物として得た。MS m/z 293.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 6.52 - 6.37 (m, 1H), 6.31 - 6.17 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 0.8H), 2.00 - 1.90 (m, 0.16H), 1.39 - 1.33 (m, 1.2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.69 - 0.60 (m, 2H).

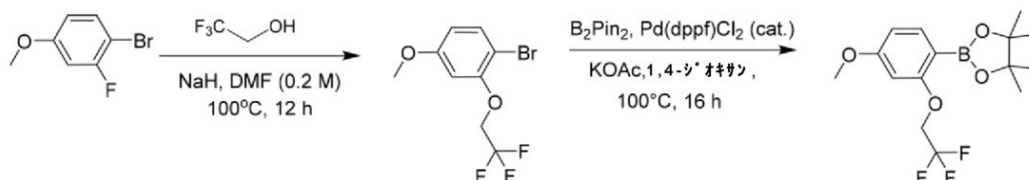
10

20

【0127】

中間体 2 i. 2-(4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化27】



30

ステップ1. 1-ブロモ-4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

DMF (20 mL) 中の NaH (2.2 g、53.6 mmol、油中 60%、2.2当量) の溶液に、2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (4.9 g、48.8 mmol、2.0当量) を N_2 下、 0°C で滴下添加した。混合物を N_2 下、 0°C で 0.5 時間攪拌し、1-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼン (5.0 g、24.4 mmol、1.0当量) を添加した。混合物を 100°C に昇温させ、 N_2 下で 16 時間攪拌し、次いで水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~7% 酢酸エチル) により精製して、1-ブロモ-4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (3.5 g、12.3 mmol、収率 50.4%) を無色油状物としてを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.86 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).

40

【0128】

ステップ2. 2-(4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

50

ジオキササン (40 mL) 中の 1-ブロモ-4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (3.50 g、12.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (3.7 g、14.7 mmol、1.2 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (898.4 mg、1.2 mmol、0.1 当量) 及び KOAc (3.6 g、36.8 mmol、3.0 当量) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、100℃で16時間攪拌し、次いで冷却し、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (200 mL) で洗浄し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~10% 酢酸エチル) により精製して、2-(4-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.5 g、4.5 mmol、収率 36.8%) を白色固体として得た。MS m/z 333.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

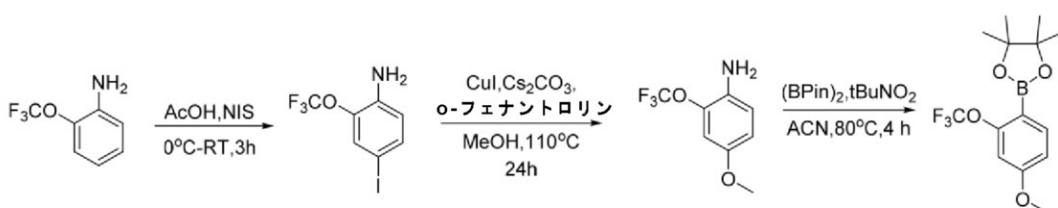
10

【0129】

中間体 2 j. 2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化28】

20



ステップ 1. 4-ヨード-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン

酢酸 (80 mL) 中の 2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (29 g、163.73 mmol、1.0 当量) の溶液に、NIS (40.52 g、180.10 mmol、1.1 当量) を 0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮して、酢酸を除去し、次いで反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE 中 EA = 0%~20%) により精製して、4-ヨード-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (40.6 g、収率 81.8%) を赤色固体として得た。MS m/z 303.9 [M+]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 - 7.32 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H).

30

【0130】

ステップ 2. 4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン

MeOH (200 mL) 中の 4-ヨード-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (23.8 g、78.54 mmol、1.0 当量) の溶液に、1,10-フェナントロリン (1.42 g、7.85 mmol、0.1 当量)、Cs₂CO₃ (51.18 g、157.08 mmol、2.0 当量) 及び CuI (0.748 g、3.93 mmol、0.05 当量) を N₂下、室温で添加した。反応混合物を、オートクレーブ反応器中において 110℃で16時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮して MeOH を除去し、次いで反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (250 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE 中 EA = 0%~10%) により精製して、4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (11 g、収率 67.61%) を黄色油状物として得た。MS m/z 208.2 [M+]⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

40

50

4) δ 6.91 - 6.67 (m, 3H), 3.71 (s, 3H).

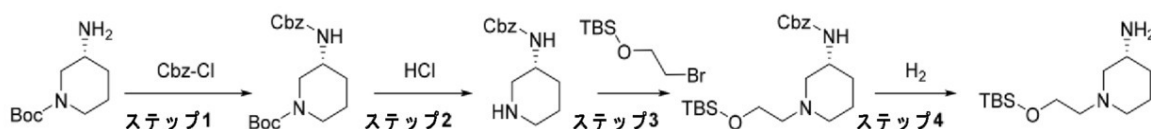
【0131】

ステップ3. 2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ACN (25 mL) 中の4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (11 g、53.10 mmol、1.0 当量) の溶液に、 $t\text{BuNO}_2$ (8.21 g、79.65 mmol、1.5 当量) 及び $(\text{BPi n})_2$ (16.18 g、63.72 mmol、1.2 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を N_2 雰囲気下、 80°C で4時間攪拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した後、水で (200 mL) 希釈し、酢酸エチル (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE 中 EA = 0% ~ 2%) により精製して、2-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (5.6 g、収率 33.15%) を黄色油状物として得た。MS m/z 319.0 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

中間体 3a: (3R)-1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]ピペリジン-3-アミン

【化29】



【0132】

ステップ1. tert-ブチル(3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

THF (330 mL) 及び水 (83 mL) 中の tert-ブチル(R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (30 g、0.15 mol) の溶液に、 Na_2CO_3 (43 g、0.31 mol) を添加した。次いで $\text{Cbz}-\text{Cl}$ (34.0、0.199 mol) を氷浴で混合物に滴下添加し、TLCによりモニターした。5時間後、反応混合物を EA で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 4 : 1) により精製して、tert-ブチル(3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (35 g、収率 84%) を得た。MS m/z 235.1 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

【0133】

ステップ2. ベンジルN-[(3R)-3-ピペリジル]カルバメート

450 mL DCM 中の tert-ブチル(3R)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (35 g、0.104 mol) の溶液に、HCl (350 mL、1,4-ジオキサン中 4M) を添加し、TLCによりモニターした。2時間後、溶媒を真空中で除去して、粗製のベンジルN-[(3R)-3-ピペリジル]カルバメート (25 g、収率 100%) を得、これを精製することなく次のステップに使用した。MS m/z 234.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0134】

ステップ3. ベンジルN-[(3R)-1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3-ピペリジル]カルバメート

CH_3CN (680 mL) 中のベンジルN-[(3R)-3-ピペリジル]カルバメート (25 g、0.106 mol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (175 g、0.537 mol) 及び (2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (40 g、0.167 mol) を添加した。反応混合物を 90°C で16時間攪拌し、次いで濾過し、溶媒を真

空中で除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物であるベンジル N-[(3R)-1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3-ピペリジル]カルバメート(22.5 g、収率53%)を得た。MS m/z 393.2 $[M+H]^+$ 。

【0135】

ステップ4. (3R)-1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]ピペリジン-3-アミン

MeOH(60 mL)中のベンジル N-[(3R)-1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3-ピペリジル]カルバメート(22.5 g、0.057 mol)の溶液に、Pd/C(4.5 g、20%)を添加した。系を排気し、水素で再充填した。次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。反応後、混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物である(3R)-1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]ピペリジン-3-アミン(12 g、収率81%)を得た。MS m/z 259.2 $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 9H), 0.04 - (-)0.04 (m, 6H).

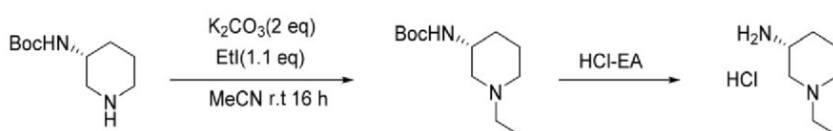
10

【0136】

中間体3b: (R)-1-エチルピペリジン-3-アミン塩酸塩

20

【化30】



ステップ1. tert-ブチル(R)-(1-エチルピペリジン-3-イル)カルバメート

MeCN(40 mL)中のtert-ブチル(R)-ピペリジン-3-イルカルバメート(4 g、20 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (2.76 g、20 mmol)及びMeI(3.12 g、20 mmol)を N_2 下、20℃で添加した。混合物を20℃で16時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水(100 mL)に注ぎ入れ、EA(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラム(DCM:MeOH=0~10%)により精製して、tert-ブチル(R)-(1-エチルピペリジン-3-イル)カルバメート(3.6 g、15.8 mmol、収率78.9%)を黄色油状物として得た。 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.70 (dd, J = 41.0, 9.7 Hz, 2H), 2.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (qd, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

40

【0137】

ステップ2. (R)-1-エチルピペリジン-3-アミン塩酸塩

MeOH(10 mL)中のtert-ブチル(R)-(1-エチルピペリジン-3-イル)カルバメート(3.6 g、15.8 mmol)の溶液に、HCl(30 mL、EA中3 M)を室温で添加した。混合物を20℃で16時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、(R)-1-エチルピペリジン-3-アミン塩酸塩(3.03 g、15.0 mmol、収率95.0%)を黄色油状物として得た。MS m/z 129.2 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) δ 3.83 - 3.59 (m, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.18 - 2.96 (m, 2H), 2.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H),

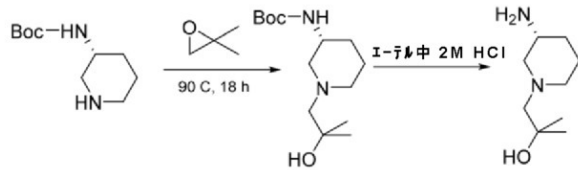
50

2.15 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

【0138】

中間体 9c: (R)-1-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

【化31】



10

ステップ-1: tert-ブチル (R)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-3-イル)カルバメート

tert-ブチル (R)-ピペリジン-3-イルカルバメート (700 mg、3.5 mmol、1.0 当量)、及び 2,2-ジメチルオキシラン (800 mg、11.1 mmol、3.2 当量) の混合物を、90°C で 18 時間攪拌した。粗反応混合物を室温に冷却させ、DCM (20 mL) で希釈した。有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4 mL × 2)、続いて水及びブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗物質を以下のステップに使用した。MS m/z 273.3 [M+H]⁺。

20

【0139】

ステップ-2: (R)-1-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

前ステップからの粗化合物を DCM (5 mL) に溶解し、次いでエーテル中 2M HCl 溶液 (10 mL) を室温でゆっくりと添加し、その間に混合物を激しく攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮して、HCl 塩の薄褐色固体 (520 mg) を得た。アミンをさらに精製することなく使用した。MS m/z 173.2 [M+H]⁺。

以下の中間体は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、中間体 3b~c 又は c の手順に従って調製した。

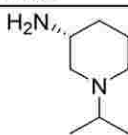
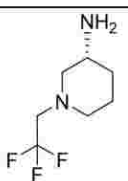
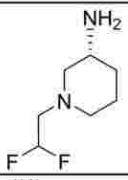
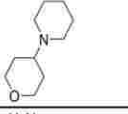
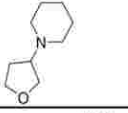
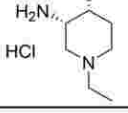
30

【0140】

40

50

【表 7】

構造	スペクトルデータ
	MS m/z 243.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 3.83-3.72 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.15 -3.03 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
	MS m/z 183.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.00 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 22.7, 13.2, 8.3 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 2.09 (dtd, J = 23.9, 8.6, 4.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.72 (dtd, J = 13.8, 10.1, 3.7 Hz, 1H).
	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 6.48 (tt, J = 53.5, 3.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 4H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 12.2, 7.1 Hz, 2H), 2.15 (dtd, J = 15.1, 7.9, 3.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.71 (ddd, J = 15.2, 11.9, 3.8 Hz, 1H).
	MS m/z 185.2 [M+H] ⁺
	MS m/z 171.2 [M+H] ⁺
	MS m/z 145.2 [M+H] ⁺

10

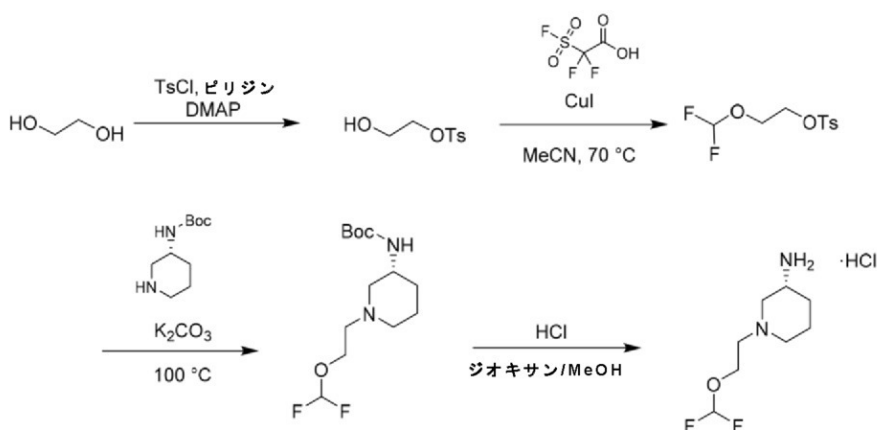
20

【0141】

中間体 3 d : (R) - 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) エチル) ピペリジン - 3 - アミン塩酸塩

30

【化 3 2】



40

【0142】

ステップ 1 : 2 - ヒドロキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

エチレングリコール (2.5 g、40 mmol)、TsCl (1.90 g、10 mmol)、ピリジン (1.1 g、12 mmol) 及び DMAP (12 mg、0.1 mmol) の混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を DCM (20 mL) と 0.5 M 塩酸

50

との間で分配した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。 SiO_2 上でのクロマトグラフィー (EtOAc :ヘキサン、0~60%)により精製して、無色油状物 (1.32 g、78%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 8.25 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.13 Hz, 2 H), 4.15 (t, J = 4.50 Hz, 2 H), 3.83 (t, J = 4.63 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.00 (br s, 1 H).

【0143】

ステップ2. 2- (ジフルオロメトキシ) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート

MeCN (13 mL) 中の2-ヒドロキシエチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.70 g、7.86 mmol) の攪拌溶液に、ヨウ化銅 (I) (0.300 g、1.57 mmol) を添加した。得られた混合物を70℃で攪拌し、 MeCN (10 mL) 中溶液としての2, 2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル-酢酸 (2.80 g、15.7 mmol) で25分間かけて滴下処理した。得られた混合物を無水 Na_2SO_4 (小さじ) で処理し、攪拌を1.5時間続けた。次いで、混合物を室温に冷却し、 Et_2O で希釈し、ブライン、ブライン：水の1：1混合物 (2×)、及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。 SiO_2 上でのクロマトグラフィー (EtOAc :ヘキサン、0~25%)により精製して、淡黄色油状物 (0.759 g、36%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, J = 8.25 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.13 Hz, 2 H), 6.65 (t, J = 75.04 Hz, 1 H), 4.22 - 4.16 (m, 2 H), 4.04 - 3.98 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H)

【0144】

ステップ3及び4: (R)-1- (2- (ジフルオロメトキシ) エチル) ピペリジン-3-アミン塩酸塩

DMF (10 mL) 中の t -ブチル N - [(3R)-3-ピペリジル] カルバメート (0.500 g、2.50 mmol) に、2- (ジフルオロメトキシ) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (0.764 g、2.87 mmol) 及び K_2CO_3 (0.690 g、4.99 mmol) を添加した。混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで $\text{DCM}/i\text{PrOH}$ (9:1) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。 SiO_2 上でのクロマトグラフィー (EtOAc :ヘキサン、5~60%)により精製して、淡黄色油状物 (0.709 g)を得た。油状物を MeOH (2.0 mL) に溶解し、 $\text{HCl}/\text{ジオキサン}$ (4.0 M、3 mL) で処理し、4時間攪拌した。混合物を濃縮し、エーテルに再懸濁させ、濾過して、白色固体 (0.371 g、67%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.45 (t, J = 73.6 Hz, 1 H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.81 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.67 - 3.58 (m, 2 H), 3.55 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.15 - 3.02 (m, 2 H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.11 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 1.90 - 1.79 (m, 1 H), 1.70 - 1.60 (m, 1 H).

【0145】

中間体3f: (3R, 5R)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-アミン塩酸塩

10

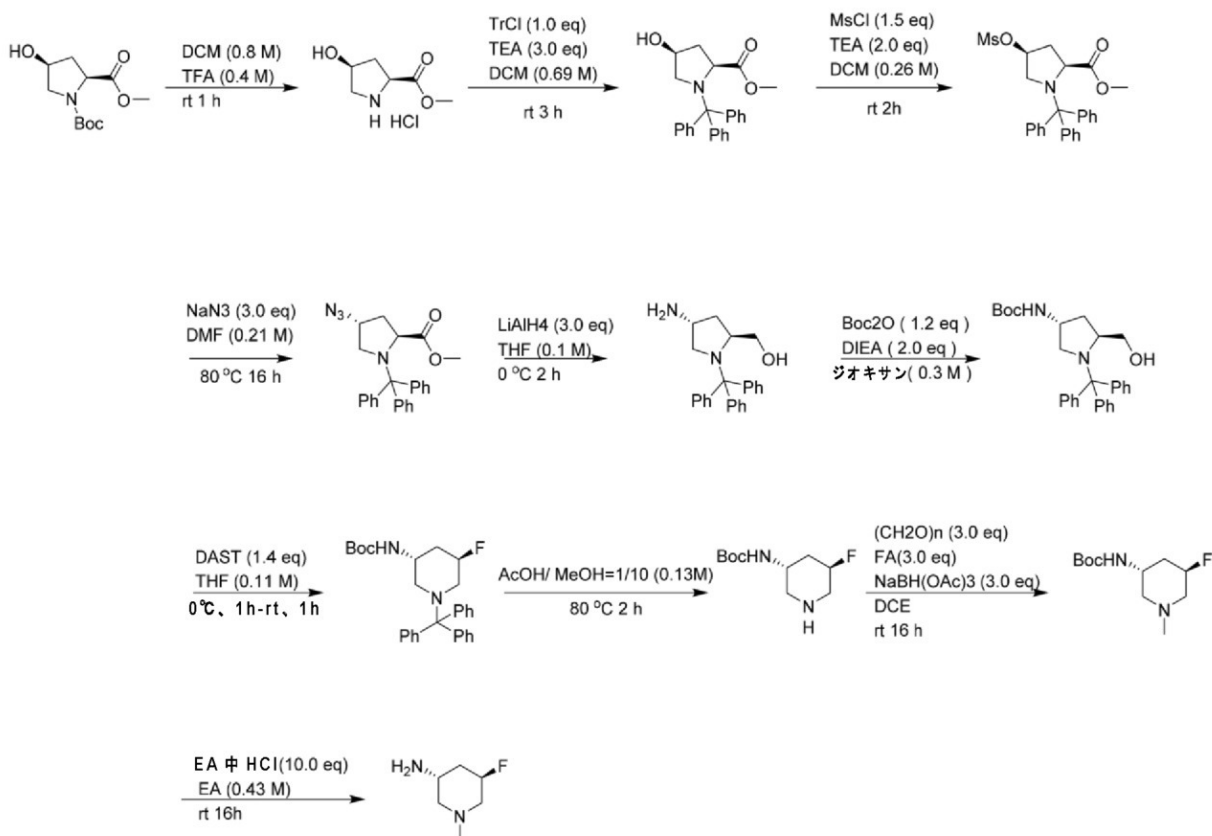
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

【0146】

ステップ1. メチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート 1-(tert-ブチル) 2-メチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (10.0 g、40.8 mmol) を DCM (50 mL) に溶解し、0℃に冷却した。TFA (10 mL、132.3 mmol) をゆっくりと添加し、混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗製のメチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートを黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS m/z 146.1 [M+H]⁺.

30

【0147】

ステップ2. メチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-トリチルピロリジン-2-カルボキシレート

DCM (50 mL) 中の上記ステップからの粗製のメチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートの溶液に、TEA (12.4 g、123 mmol) 及び Ph_3CCl (11.4 g、40.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、DCM (30 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE:EA = 10:1 ~ 5:1) により精製して、メチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-トリチルピロリジン-2-カルボキシレート (7.60 g、2ステップで収率48%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 - 7.50 (m, 6H), 7.32 - 7.23 (m, 6H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.38 - 1.11 (m, 1H).

40

【0148】

ステップ3. メチル (2S, 4S) - 4-((メチルスルホニル)オキシ)-1-トリチルピロリジン-2-カルボキシレート

50

DCM (100 mL) 中のメチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-1-トリチル-ピロリジン-2-カルボキシレート (10.0 g、25.8 mmol) の溶液に、TEA (7.90 g、78.0 mmol) 及び MsCl (4.50 g、39.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM (80 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させて、粗製のメチル (2S, 4S) - 4-メチルスルホニルオキシ-1-トリチル-ピロリジン-2-カルボキシレートを黄色油状物として得、これを次のステップで直接使用した。

【0149】

ステップ4. メチル (2S, 4R) - 4-アジド-1-トリチルピロリジン-2-カルボキシレート

10

DMF (140 mL) 中の上記ステップからのメチル (2S, 4S) - 4-メチルスルホニルオキシ-1-トリチル-ピロリジン-2-カルボキシレートの溶液に、アジ化ナトリウム (7.80 g、120 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、次いで水で希釈し、EA (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 0% ~ 10%) により精製して、メチル (2S, 4R) - 4-アジド-1-トリチル-ピロリジン-2-カルボキシレート (8.00 g、2ステップで収率64.5%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 - 7.51 (m, 6H), 7.33 - 7.24 (m, 6H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 1H).

20

【0150】

ステップ5. ((2S, 4R) - 4-アミノ-1-トリチルピロリジン-2-イル) メタノール

0℃のTHF (80 mL) 中のLiAlH₄ (2.20 g、58.0 mmol) の攪拌懸濁液に、THF (10 mL) 中のメチル (2S, 4R) - 4-アジド-1-トリチル-ピロリジン-2-カルボキシレート (8.00 g、19.4 mmol) の溶液を添加した。添加が完了した後、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を水 (2.5 mL)、15% NaOH 溶液 (2.5 mL) 及び水 (6 mL) でクエンチした。0.5時間攪拌した後、混合物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物である[(2S, 4R) - 4-アミノ-1-トリチル-ピロリジン-2-イル] メタノールを黄色油状物 (7.00 g) として得、これを精製することなく次のステップに適用した。

30

【0151】

ステップ6. tert-ブチル ((3R, 5S) - 5-(ヒドロキシメチル) - 1-トリチルピロリジン-3-イル) カルバメート

1, 4-ジオキサン (70 mL) 中の[(2S, 4R) - 4-アミノ-1-トリチル-ピロリジン-2-イル] メタノール (7.00 g、19.5 mmol) の溶液に、TEA (3.90 g、39.0 mmol) 及び (Boc)₂O (5.10 g、23.0 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水で希釈し、EA (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1) により精製して、tert-ブチル N-[(3R, 5S) - 5-(ヒドロキシメチル) - 1-トリチル-ピロリジン-3-イル] カルバメート (8.00 g、収率89.3%) を無色油状物として得た。MS m/z 459.3 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 - 7.50 (m, 6H), 7.33 - 7.23 (m, 7H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

40

【0152】

50

ステップ7. *tert*-ブチル((3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-トリチルピペリジン-3-イル)カルバメート

DAST (2.80 mL、21.0 mmol) を、THF (70 mL) 中の *tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*S*)-5-(ヒドロキシメチル)-1-トリチル-ピロリジン-3-イル]カルバメート (6.80 g、15.0 mmol) の攪拌溶液に 0℃ で滴下添加した。混合物を 0℃ で 1 時間、及び室温で 1 時間攪拌し、次いで 0℃ に再度冷却した。 Na_2SO_3 の飽和水溶液を添加して、pH を 12 に調整した。相を分離し、水相を EtOAc (2×40 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE/EtOAc = 20/1) により精製して、*tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-トリチル-3-ピペリジル]カルバメート (3.90 g、収率 57%) を白色固体として得た。MS m/z 483.3 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺。

10

【0153】

ステップ8. *tert*-ブチル((3*R*, 5*R*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバメート

MeOH (80 mL) 中の *tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-トリチル-3-ピペリジル]カルバメート (3.90 g、8.50 mmol) の溶液に、AcOH (8 mL、139.6 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を EA (20 mL) 及び H₂O (20 mL) で希釈した。混合物を pH = 2~3 になるまで HCl 水溶液で酸性化し、EA (10 mL×2) で抽出した。水層を K₂CO₃ 水溶液で pH = 9~10 まで塩基性化し、DCM (50 mL×3) で抽出した。DCM 層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-3-ピペリジル]カルバメート (1.60 g、収率 87%) を白色固体として得た。MS m/z 219.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.61 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 48.5 Hz, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

20

【0154】

ステップ9. *tert*-ブチル((3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート

DCE (20 mL) 中の *tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-3-ピペリジル]カルバメート (1.60 g、7.30 mmol) の溶液に、ギ酸 (1.20 g、26.0 mmol) 及び (HCHO)*n* (0.75 g、25 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。混合物に NaBH(OAc)₃ (5.4 g、25.0 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、K₂CO₃ 水溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 3/1) により精製して、*tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-メチル-3-ピペリジル]カルバメート (1.00 g、収率 59.0%) を白色固体として得た。MS m/z 233.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺、

30

40

【0155】

ステップ10. (3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-メチルピペリジン-3-アミン塩化水素

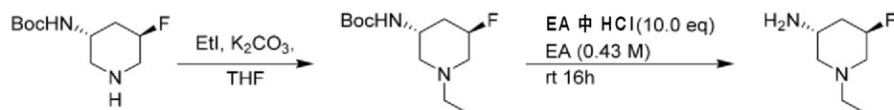
EA (10 mL) 中の *tert*-ブチル*N*-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-メチル-3-ピペリジル]カルバメート (1.00 g、4.30 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン中 HCl (14 mL、56 mmol、4 mol/L) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで濾過し、固体を EA (2 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-メチル-ピペリジン-3-アミン塩化水素 (750 mg、収率 75%) を白色固体として得た。MS m/z 133.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 3H),

50

5.25 (d, $J = 44.4$ Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 1H).

【0156】

中間体 3 g : (3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - エチルピペリジン - 3 - アミン塩酸塩
【化34】



10

出発物質である *tert*-ブチル ((3R, 5R) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) カルバメートは、中間体 3 f ステップ 1 ~ 8 の手順の通りに調製した。

【0157】

表題化合物は、中間体 3 b の手順に従う類似の様式で、ステップ 1 において *tert*-ブチル (R) - ピペリジン - 3 - イルカルバメートの代わりに *tert*-ブチル ((3R, 5R) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) カルバメートを使用して調製した。MS m/z 147.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.94 (s, 3H), 5.27 (d, $J = 44.8$ Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (t, $J = 14.0$ Hz, 3H).

20

【0158】

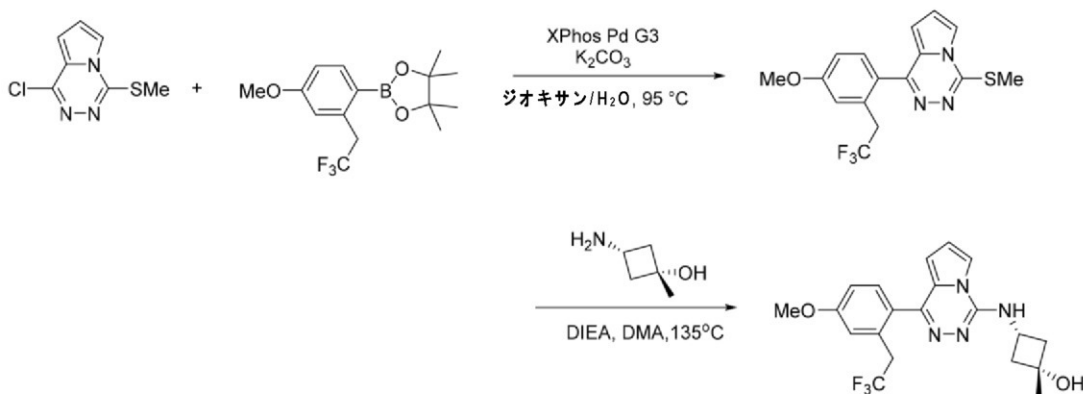
(実施例 1)

化合物 1 の調製

(1s, 3s) - 3 - ((1 - (4 - メトキシ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル) ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール

【0159】

【化35】



30

40

ステップ 1 : 1 - [4 - メトキシ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル] - 4 - メチルスルファニル - ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン

1 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - ピロロ [1, 2-d] [1, 2, 4] トリアジン (中間体 1 c、0.380 g、1.90 mmol)、2 - [4 - メトキシ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサ - ボロラン (中間体 2 a、0.842 g、2.66 mmol) 及び XPhos Pd G3 (0.164 g、0.190 mmol) を、バイアルに添加し、排気し、Ar で再充填し、これにジオキサン (9.5 mL) 及び K_2CO_3 (2 M、2.9 mL、5.71 mmol) を添加した。混合物を Ar で 5 分間スパージし、次いで 95 °C に 3 時間加

50

熱した。室温に冷却した後、混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して濾過した。濾液をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。SiO₂上でのクロマトグラフィー(EtOAc：ヘキサン、0～30%)により精製して、桃色固体(0.329g、49%)を得た。MS m/z 354.4 [M+H]⁺。

【0160】

ステップ2：(1s, 3s) - 3 - ((1 - (4 - メトキシ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル) ピロロ [1, 2 - d] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール

DMA (0.10 mL) 及び iPr₂NEt (0.10 mL、0.57 mmol) 中の 1 - [4 - メトキシ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) フェニル] - 4 - メチルスルファニル - ピロロ [1, 2 - d] [1, 2, 4] トリアジン (0.070 g、0.18 mmol) 及び 3 - アミノ - 1 - メチル - シクロブタノール塩酸塩 (0.030 g、0.22 mmol) を 135℃ に 4 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、DCM/iPrOH (9:1) で希釈した。溶液をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。SiO₂上でのクロマトグラフィー(MeOH: DCM、0～10%)、続いて逆相クロマトグラフィー(MeCN中0.1%ギ酸: H₂O中0.1%ギ酸、5～100%)により精製して、白色固体(0.010 g、28%)を得た。MS m/z 407.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (q, J = 11.14 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). 2Hが認められない(NH及びOH)。

以下の化合物は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、実施例1の手順に従って調製した。

【0161】

【表8】

化合物#	スペクトルデータ
5	MS m/z 492.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.15 - 6.73 (m, 2H), 5.14 - 4.96 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.27 (m, 3H), 2.06 - 1.83 (m, 1H), 1.25 - 1.10 (m, 3H). 1Hが認められない(NH)。
6	MS m/z 514.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.29 - 8.09 (m, 2H), 7.99 - 7.77 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 4H), 3.14 - 2.91 (m, 2H), 2.43 - 1.67 (m, 8H). 1Hが認められない(NH)。
7	MS m/z 458.9 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.30 - 8.05 (m, 2H), 7.96 - 7.71 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.46 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 1.82 (m, 3H). NHが認められない。

8	MS m/z 422.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.83 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dq, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 4.0, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (tt, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.68 (m, 1H), 2.50 - 2.27 (m, 5H), 2.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.90 (dp, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.78 (dtt, J = 13.7, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 24.3, 13.5 Hz, 1H). NHが認められない.
9	MS m/z 409.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dq, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 3.9, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH及びOHが認められない.
10	MS m/z 484.4 [M-H] ⁻ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ = 8.14 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 4H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.77 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 6H); NHが認められない.
11	MS m/z 406.3, 408.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 1H).
12	MS m/z 418.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (s, 1H, ホルメート CH), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.23 (m, 6H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.23 (m, 1H).
13	MS m/z 422.3, 424.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (s, 1H, ホルメート CH), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.27 (br, s, 1H), 3.45 (br, 1H), 3.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (m, 6H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H).
14	MS m/z 412.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (s, 1H, ホルメート CH), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.07 - 1.04 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).

10

20

30

40

50

15	MS m/z 490.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.13 - 6.72 (m, 2H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
16	MS m/z 421.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.13 - 6.72 (m, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.53 (dd, 1H), 1.27 (d, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
17	MS m/z 438.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.68 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 1Hが認められない (NH).
18	MS m/z 454.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.70 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
19	MS m/z [M+H] ⁺ 394.1; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.52 (br s, 1H, ギ酸), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.763 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 5H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H). 1Hが認められない (NH).
20	MS m/z [M+H] ⁺ 408.3; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.02 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.58 - 4.58 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 1Hが認められない (NH).
21	MS m/z [M+H] ⁺ 424.2; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.03 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.05 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.75 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

22	MS m/z 486.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 - 7.93 (m, 1 H) 7.73 - 7.84 (m, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 6.72 - 7.15 (m, 2 H) 6.62 (d, J=3.63 Hz, 1 H) 4.53 - 4.75 (m, 1 H) 3.67 - 4.00 (m, 3 H) 3.43 - 3.58 (m, 2 H) 2.99 - 3.26 (m, 2 H) 2.11 - 2.36 (m, 2 H) 1.76 - 2.10 (m, 2 H) 1.37 (dd, J=6.44, 3.69 Hz, 3 H); 2Hが認められな い (NH 及び OH).
23	MS m/z 386.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.67 - 8.44 (s, ホルメート CH), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.06 - 6.62 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 8H), 2.32 (s, 4H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). NH ピークが認められな い.
24	MS m/z 428.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 - 8.39 (s, 1H, ホルメート CH), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 - 6.53 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.57 (br. s, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.85 - 0.72 (m, 2H). NH ピークが認められない.
25	MS m/z 402.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (s, 1H, ホルメート CH), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 1H). NH ピークが認められない.
26	MS m/z 352.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J= 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.30 - 3.29 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.10 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.93 (m, 2H). NH ピークが認められない.
27	MS m/z 378.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.12 - 3.16 (m, 1H), 2.79 - 2.85 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 3.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 4.4 Hz, 9.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.74 - 1.81 (m, 2H), 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.62 - 0.68 (m, 2H). NH が認められない
28	MS m/z 462.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.19 (m, 5H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 1H). 1Hが認められない (NH).

10

20

30

40

50

29	MS m/z 476.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 1Hが認められない (NH).
30	MS m/z 492.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
31	MS m/z 480.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.10 - 4.91 (m, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.53 - 2.33 (m, 5H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 1H). NHが認められない.
32	MS m/z 494.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
33	MS m/z 388.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.33 - 6.73 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 2.97 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.76 (m, 2H); NHが認められない.
34	MS m/z 402.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 6.75 (m, 4H), 6.58 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 2.91 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
35	MS m/z 428.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 55.6, 7.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.10 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.46 - 3.84 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

36	MS m/z 406.3 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.61 (dt, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H). NHが認められない.
37	MS m/z 432.2 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H). NHが認められない.
38	MS m/z 449.2 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH)
39	MS m/z 440.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 2H). NHが認められない.
40	MS m/z 458.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.76 (d, 9.26 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 3.8, 3.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.83 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 2H). 1Hが認められない (NH).
41	MS m/z 445.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.85 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 1.45 (s, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH)
42	MS m/z 420.2 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.50 - 8.44 (m, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 3.67 (tdd, J = 10.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.21 (dt, J = 18.3, 6.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

43	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.56 (tt, J = 9.7, 4.1 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H). NHが認められない.
44	MS m/z 458.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (tt, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 2H). NHが認められない.
45	MS m/z 418.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 - 7.95 (m, 1H) 7.38 - 7.53 (m, 1H) 7.13 - 7.30 (m, 2H) 6.46 - 7.03 (m, 3H) 4.39 - 4.57 (m, 1H) 3.74 (d, J=5.75 Hz, 2H) 3.08 - 3.26 (m, 1H) 2.70 - 2.81 (m, 1H) 2.54 - 2.70 (m, 2H) 2.52-2.33 (m, 5H) 1.97 - 2.14 (m, 1H) 1.61 - 1.95 (m, 3H); 2Hが認められない (NH及びOH).
46	MS m/z 472.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.97 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.20 - 6.76 (m, 2H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 4.65 - 4.39 (m, 1H), 4.26 - 3.91 (m, 2H), 3.81 - 3.57 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 2.96 (m, 1H), 2.52 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 3H); 2Hが認められない (NH及びOH). CHはメタノール-d ₄ のシグナルで不明瞭.
47	MS m/z 416.2, 418.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 2H). NHが認められない.
48	MS m/z 472.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 - 6.69 (m, 2H), 6.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.04 - 2.47 (m, 6H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 2Hが認められない (NH及びOH).
49	MS m/z 456.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.98 - 6.60 (m, 1H), 6.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

50	MS m/z 454.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 - 3.06 (m, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.11 - 1.70 (m, 4H), 1.67 - 1.36 (m, 2H), 1.12 - 0.92 (m, 3H).
51	MS m/z 470.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.34 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 1.44 (t, J = 10.2 Hz, 1H).
52	MS m/z 458.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.65 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.54 - 2.36 (m, 5H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 1H). NHが認められない.
53	MS m/z 472.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.65 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.63 (q, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.77 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
54	MS m/z 427.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.68 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.78 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (五重線, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). 2Hが認められない (NH及びOH).
55	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.67 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.68 (m, 5H), 2.28 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.66 (m, 2H). NHが認められない.
56	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.67 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.69 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

57	MS m/z 452.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.67 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 5H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
58	MS m/z 409.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.67 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.22 (五重線, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.24 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H).
59	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.21 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.41 (dq, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 3.9, 2.9 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (tt, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.26 (dq, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 1.16 (dtt, J = 13.9, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 0.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
60	MS m/z 440.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.78 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dq, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 4.79 (dp, J = 14.6, 4.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.92 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 13.0 Hz, 1H). NHが認められない.
61	MS m/z 452.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.75 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dq, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.51 (dtd, J = 24.3, 12.6, 5.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
62	MS m/z 423.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.79 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.95 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (tt, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.27 (dt, J = 16.4, 10.4 Hz, 2H). NH 及び OH ピークが認められない.

10

20

30

40

50

63	MS m/z 403.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (t, J = 73.17 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2H が認められない (NH 及び OH).
64	MS m/z 369.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.75 (dd, J = 2.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.96 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), NH 及び OH が認められない.
65	MS m/z 383.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.77 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), NH 及び OH が認められない.
66	MS m/z 397.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), NH 及び OH が認められない.
67	MS m/z 409.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (dd, J = 1.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 1.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.02 - 4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.13 - 2.16 (m, 2H), 1.72 - 1.82 (m, 2H), NH が認められない.
68	MS m/z 395.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 5H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), NH が認められない.
69	MS m/z 419.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.78 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.96 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), NH が認められない.

10

20

30

40

50

70	MS m/z 383.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.77 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.96 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
71	MS m/z 393.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). 2 H が認められない (NH 及び OH)
72	MS m/z 359.2, 361.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.69 - 2.69 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). 2 H が認められない (NH 及び OH)
73	MS m/z 409.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.67 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H). NH が認められない.
74	MS m/z 422.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.22 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 4.18 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 3H). NH が認められない.
75	MS m/z 396.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 0.85 - 0.69 (m, 2H), 0.69 - 0.60 (m, 1H), 0.59 - 0.50 (m, 1H). NH が認められない.

10

20

30

40

50

76	MS m/z 409.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.76 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H). NHが認められない.
77	MS m/z 444.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.01 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 12.3, 9.9 Hz, 1H). 2Hが認められない (2NH)
78	MS m/z 443.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 - 6.71 (m, 2H), 6.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.68 (dt, J = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 4H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
79	MS m/z 443.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 - 6.71 (m, 2H), 6.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
80	MS m/z 389.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.97 - 6.55 (m, 2H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.66 (dt, J = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.35 (m, 4H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
81	MS m/z 423.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 3H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.66 (dt, J = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.36 (m, 4H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
82	MS m/z 404.3, 406.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.68 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.43 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.64 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

83	MS m/z 420.2, 422.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.70 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
84	MS m/z 377.2, 379.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.67 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
85	MS m/z 472.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J = 75 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 3.36 (tp, J = 4.0, 1.9 Hz, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH ピークが認められない.
86	MS m/z 488.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.87 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J = 75 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 14.1, 5.2 Hz, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 2H). NH 及び OH ピークが認められない.
87	MS m/z 476.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t, J = 75 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.80 (ddd, J = 12.7, 10.4, 4.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.01 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.92 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 12.2 Hz, 1H). NH ピークが認められない.
88	MS m/z 445.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (t, J = 75 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.28 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.

10

20

30

40

50

89	MS m/z 465.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99 (dd, J = 0.9, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.65 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H); NH 及び OH ピークが認められない.
90	MS m/z 459.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 6.99 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.66 (td, J = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 4H). 2H が認められない (NH 及び OH).
91	MS m/z 406.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). NH が認められない.
92	MS m/z 420.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). NH が認められない.
93	MS m/z 420.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 4.4, 0.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). NH が認められない.
94	MS m/z 421.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.73 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.23 (s, 6H). NH 及び OH が認められない.
95	MS m/z 430.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.46 (br s, 1.2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.13 (q J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.
96	MS m/z 481.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H). 2H が認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

97	MS m/z 427.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 3.89 (q, J = 10.8 Hz, 2H). 2Hが認められない (2 NH).
98	MS m/z 458.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 72.78 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
99	MS m/z 445.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 6.98 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.68 (dt, J = 4.3, 10.0 Hz, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.09 (br s, 1H), 1.90 (br s, 2H), 1.56 - 1.36 (m, 4H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
100	MS m/z 411.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.99 - 6.92 (m, 3H), 6.54 - 6.53 (m, 1H), 6.92 - 6.48 (m, 2H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
101	MS m/z 451.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 6.88 (m, 4H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 6.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
102	MS m/z 465.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99 (dd, J = 0.9, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.65 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
103	MS m/z 465.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99 (dd, J = 0.9, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.65 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H); 2Hが認められない (NH 及び OH).
104	MS m/z 365.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 4.25 (五重線, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (ddd, J = 9.4, 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.80 - 0.70 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

105	MS m/z 347.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.20 - 6.17 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 0.86 - 0.78 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H). 2Hが認められない (2 NH).
106	MS m/z 379.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 2.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 0.82 - 0.72 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
107	MS m/z 445.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.36 - 2.17 (m, 5H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.
108	MS m/z 423.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.
109	MS m/z 458.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.47-4.49 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H). NH ピークが認められない.
110	MS m/z 443.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.18 - 6.68 (m, 2H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 2.36 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.32 (m, 4H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
111	MS m/z 459.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 6.99 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.85 (br dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 4H). 2Hが認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

112	MS m/z 461.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.01 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 10.51, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.98 (br dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 3H), 3.56 (td, J = 11.1, 1.75 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 1.79 (qd, J = 12.38, 5.13 Hz, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
113	MS m/z 461.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.01 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 10.51, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.98 (br dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 3H), 3.56 (td, J = 11.1, 1.75 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 1.79 (qd, J = 12.38, 5.13 Hz, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
114	MS m/z 461.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.00 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.47 (td, J = 11.88, 3.13 Hz, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (qd, J = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
115	MS m/z 461.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.00 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.47 (td, J = 11.88, 3.13 Hz, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (qd, J = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
116	MS m/z 410.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.63 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.09 - 4.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H).
117	MS m/z 393.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.86 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). NHが認められない.
118	MS m/z 370.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 3.6, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 5H), 2.18 - 2.04 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

119	MS m/z 474.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.77 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 17.3, 6.1 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
120	MS m/z 490.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.45 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 21.3, 11.1 Hz, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.23 (s, 1H).
121	MS m/z 461.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.32 (s, 4H).
122	MS m/z 461.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.55 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.08 (m, 1H).
123	MS m/z 447.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 3H), 7.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H).
124	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (s, 2H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H). NHが認められない.
125	MS m/z 421.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.76 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). NHが認められない.
126	MS m/z 473.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 5.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (td, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 4H), 1.57 - 1.30 (m, 4H). 2Hが認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

127	MS m/z 473.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.11 - 6.07 (m, 1H), 5.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.77 - 3.56 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 4H), 1.67 - 1.43 (m, 4H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
128	MS m/z 473.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 - 7.75 (m, 4H), 6.98 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.57 (m, 8H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
129	MS m/z 473.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 6.98 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.86 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
130	MS m/z 411.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.68 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (五重線, J = 8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
131	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.60 - 2.41 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 1H), 1.28 (m, 1H). NH ピークが認められない.
132	MS m/z 459.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.54 - 8.44 (br s, 1H, ホルメート CH), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H). NH 及び OH ピークが認められない.
133	MS m/z 437.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 4H). NH 及び OH ピークが認められない.

10

20

30

40

50

134	MS m/z 488.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.60 - 8.49 (br, 1H, ホルメート CH), 8.17 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.
135	MS m/z 466.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.
136	MS m/z 389.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ = 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 6.98 - 6.47 (m, 3H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.57 - 1.34 (m, 4H); 2H が認められない (NH 及び OH).
137	MS m/z 389.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.98 - 6.56 (m, 2H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.07 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H); 2H が認められない (NH 及び OH).
138	MS m/z 421.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.54 - 1.34 (m, 4H). 2H が認められない (NH 及び OH).
139	MS m/z 406.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H). 2H が認められない (2 NH).
140	MS m/z 460.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 23.8, 10.7 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 11.5, 4.1 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

141	MS m/z 447.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 4.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.63 (ddd, J = 16.6, 7.6, 2.8 Hz, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 11.8, 9.3 Hz, 2H). NH 及び OH が認められない.
142	MS m/z 483.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 3.9, 2.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 5.49 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
143	MS m/z 424.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.76 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 3H), 3.13 - 3.12 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.02 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 0.74 - 0.69 (m, 2H), 0.59 - 0.55 (m, 2H).
144	MS m/z 423.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.30 (td, J = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.55 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 1.79 (qd, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H). 2H が認められない (NH 及び OH).
145	MS m/z 420.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (brs, 1 H, ギ酸), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3 H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.67 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.80 (m, 2H). 1H が認められない (NH).
146	MS m/z 472.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.03 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.33 (m, 1H). 1H が認められない (NH).

10

20

30

40

50

147	MS m/z 472.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.03 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.33 (m, 1H). 1H が認められない (NH).
148	MS m/z 461.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 1H が認められない (NH).
149	MS m/z 447.2 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
150	MS m/z 429.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 - 8.03 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 1.2 3.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H). NH が認められない.
151	MS m/z 461.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 3.8, 2.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.19 - 3.98 (m, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 4H).
152	MS m/z 445.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.86-1.79 (m, 3H). NH が認められない.
153	MS m/z 459.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 4.0, 3.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.31-1.259 (m, 1H). NH 及び OH が認められない.
154	MS m/z 444.0 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.04 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 1H). NH が認められない.

10

20

30

40

50

155	MS m/z 427.0 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H). NH が認められない.
156	MS m/z 405.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 4H). 2H が認められない (NH 及び OH).
157	MS m/z 390.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 1H). 2 H が認められない (2 NH).
158	MS m/z 391.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.26 (五重線, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). 2H が認められない (NH 及び OH).
159	MS m/z 404.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 3H), 3.10 - 2.83 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.39 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H). 1H が認められない (NH).
160	MS m/z 459.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 3H), 1.54 - 1.32 (m, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.
161	MS m/z 444.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 4H). NH ピークが認められない.
162	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.43 - 6.30 (m, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.33 (s, 4H). NH ピークが認められない.

10

20

30

40

50

163	MS m/z 437.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 4H). NH 及び OH ピークが認められない.
164	MS m/z 461.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H). NH 及び OH ピークが認められない.
165	MS m/z 439.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.00 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H). NH 及び OH ピークが認められない.
166	MS m/z 418.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.57 (m, 4H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.57 (m, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない
167	MS m/z 407.3 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.58 (m, 4H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 - 3.69 (m, 1H), 3.57 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 1H); 2H (OH 及び NH) が認められない
168	MS m/z 459.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.87 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (t, J = 73.2, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 4H). 2H が認められない (NH 及び OH).
169	MS m/z 438.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 6.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 1H が認められない (NH).

10

20

30

40

50

170	MS m/z 474.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (t, J = 73.2, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 2.91 - 2.71 (m, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93 - 1.90 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
171	MS m/z 488.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (t, J = 73.2, 1H), 7.00 (t, J = 3.2, 1H), 6.58 (dd, J = 4.0 1.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 4H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
172	MS m/z 481.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.97 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.46 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
173	MS m/z 454.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 2.84 - 3.81 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.47 - 1.44 (m, 1H).
174	MS m/z 390.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.94 - 6.61 (m, 2H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H); 2H (NH)が認められない
175	MS m/z 434.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.60 (m, 4H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.00 - 2.42 (m, 6H), 2.05 - 1.82 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 2H (NH 及び OH)が認められない.
176	MS m/z 419.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.61 (m, 4H), 6.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 2H), 1.23 - 1.10 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H); 2H (NH 及び OH)が認められない.

10

20

30

40

50

177	MS m/z 405.4 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.93 - 6.61 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 4H); 2H (NH 及び OH) が認められない.
178	MS m/z 446.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.78 - 2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.55 (m, 2H), 2.26 - 2.28 (m, 2H), 2.08 - 2.10 (m, 1H), 1.84 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.78 (m, 1H), 1.59 - 1.61 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.76 - 0.83 (m, 2H), 0.61 - 0.63 (m, 2H). 1H が認められない (NH).
179	MS m/z 462.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.70 - 3.74 (m, 2H), 3.19 - 3.21 (m, 1H), 2.73 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.42 - 2.44 (m, 2H), 2.03 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 1.72 - 1.77 (m, 2H), 0.76 - 0.81 (m, 2H), 0.61 - 0.64 (m, 2H). 2H が認められない (NH 及び OH).
180	MS m/z 437.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (dd, J = 1.2, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 6.56 (d, J = 3.2, 1H), 4.37 (dd, J = 4.0, 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.74 (m, 3H), 1.44 - 1.50 (m, 2H), 1.28 (s, 3H). 2H が認められない (NH 及び OH).
181	MS m/z 437.1 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 6.56 (d, J = 3.6, 1H), 4.37 (dd, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.71 (m, 3H), 1.40 - 1.55 (m, 2H), 1.28 (s, 3H). 2H が認められない (NH 及び OH).
182	MS m/z 408.2 [M+H] ⁺ ; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 3.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 2.4 Hz, J = 24.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.39 - 2.37 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 1H), 1.91 - 1.53 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.52 (m, 1H). 1H が認められない (NH).

10

20

30

40

【0162】

(実施例2)

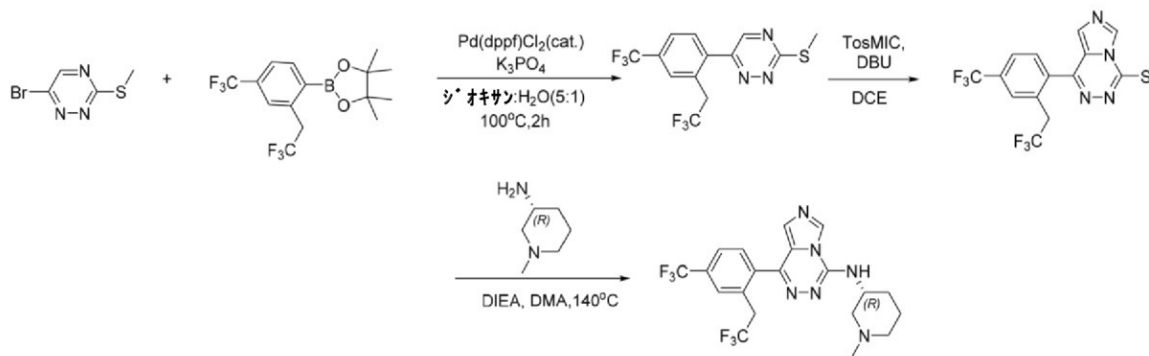
化合物2の調製

(R)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0163】

50

【化 3 6】



10

ステップ 1. 3-(メチルチオ)-6-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-トリアジン

1,4-ジオキサン/H₂O(5:1、24 mL)中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 2b、2 g、5.7 mmol、1.0 当量)の溶液に、6-ブロモ-3-(メチルチオ)-1,2,4-トリアジン(1.1 g、5.1 mmol、1 当量)、Pd(dppf)Cl₂(372.6 mg、0.1 当量)及び K₃PO₄(2.16 g、2 当量)を N₂ 雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を N₂ 下、90℃で2時間攪拌し、次いで水(20 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(PE:EA=0%~10%)により精製して、3-(メチルチオ)-6-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-トリアジン(1.6 g、収率 81.1%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95(s, 1H), 8.03 - 7.97(m, 2H), 7.89(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10(q, J = 11.2 Hz, 2H), 2.70(s, 3H).

20

【0164】

ステップ 2. 4-(メチルチオ)-1-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

30

DCE(20 mL)中の TosMIC(1.1 g、5.4 mmol、1.2 当量)及び DBU(827.4 mg、5.4 mmol、1.2 当量)の溶液に、3-(メチルチオ)-6-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-トリアジン(1.6 g、4.5 mmol、1.0 当量)を N₂ 下、室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水(50 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(PE:EA=0%~25%)により精製して、表題生成物(1.29 g、収率 44.9%)を黄色油状物として得た。MS m/z 392.9 [M+1]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.95(dd, J = 19.0, 8.2 Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 4.13 - 4.04(m, 2H), 2.89(s, 3H).

40

【0165】

ステップ 3. (R)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-アミン

DMA(1 mL)中の4-(メチルチオ)-1-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-d][1,2,4]トリアジン(100 mg、0.25 mmol、1.0 当量)の溶液に、(R)-1-メ

50

チルピペリジン-3-アミン二塩酸塩 (119 mg、0.64 mmol、2.5 当量) 及び DIEA (329.4 mg、10.0 当量) を N_2 下、室温でゆっくりと添加した。反応混合物を N_2 下、140 °C で 12 時間攪拌し、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィー (MeCN 中 0.1 % ギ酸 : H_2O 中 0.1 % ギ酸、5 ~ 100 %) により精製して、表題生成物 (16.4 mg、収率 13.8 %) を、ギ酸塩としての淡黄色固体として得た。MS m/z 459.0 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 19.2, 8.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.63 - 4.36 (m, 1H), 3.92 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.31 - 1.70 (m, 4H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

以下の化合物は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、実施例 2 の手順に従って調製した。

【0166】

【表 9】

化合物#	スペクトルデータ
183	MS m/z 376.3 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53-8.79 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 6.46-6.92 (m, 1H), 4.47 (五重線, J =8.2 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 1.77-1.99 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
184	MS m/z 419.3 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 2H), 6.37-6.97 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.39-3.60 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.66-2.87 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.89-2.26 (m, 2H), 1.60-1.86 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
185	MS m/z 445.4 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 2H), 6.93-7.13 (m, 2H), 6.51-6.92 (m, 1H), 4.21-4.52 (m, 1H), 3.60-3.79 (m, 2H), 3.29-3.44 (m, 1H), 2.90-3.09 (m, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 2.47-2.69 (m, 2H), 1.83-2.13 (m, 3H), 1.58-1.82 (m, 2H), 0.93-1.13 (m, 2H), 0.60-0.83 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
186	MS m/z 473.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.77 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.88 (d, J = 73.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 25.6, 13.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.88 (ddd, J = 28.1, 14.1, 8.1 Hz, 2H). NH 及び OH が認められない.

20

30

40

187	MS m/z 430.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.98 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 2.67 (td, J = 9.6, 6.0 Hz, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH が認められない
188	MS m/z 430.5 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.97 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.84 (dt, J = 21.1, 9.3 Hz, 3H). NH が認められない
189	MS m/z 396.1, 398.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.91 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 1H). NH が認められない
190	MS m/z 409.1, 411.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.91 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.26 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 2H). NH が認められない
191	MS m/z 423.1, 425.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.00 (d, J = 73.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH が認められない
192	MS m/z 439.1, 441.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.91 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 2H). NH 及び OH が認められない
193	MS m/z 427.2, 429.2 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 0.79H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.90 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 46.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 3.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H). NH が認められない.
194	MS m/z 396.0; 398.0 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.47 (d, J = 21.8 Hz, 3H), 6.88 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH が認められない

10

20

30

40

50

195	MS m/z 453.1, 455.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H).
196	MS m/z 485.1, 487.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 47.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.36 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
197	MS m/z 461.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H). NHが認められない.
198	MS m/z 483.2, 485.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.52 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H).
199	MS m/z 440.1, 442.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).
200	MS m/z 455.1, 457.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.38 (m, 2H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.64 (m, 1H). NHが認められない.
201	MS m/z 485.2, 487.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.47 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H). NH及びOHが認められない.
202	MS m/z 389.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H).

10

20

30

40

50

203	MS m/z 415.3 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H).
204	MS m/z 442.2, 444.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
205	MS m/z 487.1, 489.1 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.65 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.97 - 4.95 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
206	MS m/z 391.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H). NH が認められない.
207	MS m/z 417.3 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 0.88 - 0.78 (m, 2H). NH が認められない.
208	MS m/z 423.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 1H). NH が認められない.
209	MS m/z 437.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.

10

20

30

40

50

210	MS m/z 441.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.97 - 1.77 (m, 1H). NHが認められない.
211	MS m/z 453.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H). NH及びOHが認められない.
212	MS m/z 421.3 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 4.63 - 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 - 3.45 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 3.03 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.46 (m, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.66 (m, 2H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H). NHが認められない.
213	MS m/z 437.3 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.73 - 2.45 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 2H). NH及びOHが認められない.
214	MS m/z 394.2 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.25 (m, 3H), 4.39 - 4.18 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH及びOHが認められない.
215	MS m/z 446.3 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.46 - 4.08 (m, 1H), 3.82 - 3.50 (m, 1H), 2.67 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.12 (m, 4H). NH及びOHが認められない.
216	MS m/z 405.13 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (メタノール-d ₄) δ: 8.74 (s, 1H), 8.35-8.59 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.35-4.61 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.49-3.66 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 4H), 2.02-2.24 (m, 2H), 1.71-1.95 (m, 2H). NHが認められない.
217	MS m/z 445.3 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.51 - 2.24 (m, 5H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H). NHが認められない.

10

20

30

40

50

218	MS m/z 432.3 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.27 (五重線, J = 8.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
219	MS m/z 410.0 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
220	MS m/z 392.0 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). NH が認められない.
221	MS m/z 410.0 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.66 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
222	MS m/z 424.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
223	MS m/z 424.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
224	MS m/z 423.1 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.57-8.93 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 6.96-7.07 (m, 2H), 6.82-6.96 (m, 2H), 5.02-5.26 (m, 1H), 4.72-4.85 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.63 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 2H), 1.86-2.06 (m, 1H). NH が認められない.
225	MS m/z 435.15 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.49-7.66 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 2H), 6.84-6.96 (m, 2H), 4.45-4.73 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.57-3.74 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.81-2.98 (m, 2H), 2.01-2.29 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
226	MS m/z 392.15 [M+1] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 7.48-7.59 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.20-4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.19-2.38 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

227	MS m/z 374.05 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72-8.93 (m, 1H), 7.55-7.73 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 1H), 6.97-7.13 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H). NH が認められない.
228	MS m/z 376.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H, ホルメート), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). NH が認められない.
229	MS m/z 475.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 22.1, 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.77 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.
230	MS m/z 460.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.
231	MS m/z 430.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H). NH が認められない.
232	MS m/z 431.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.56 - 5.54 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H). NH が認められない.
233	MS m/z 432.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
234	MS m/z 406.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). NH が認められない.
235	MS m/z 393.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 1H). NH が認められない.
236	MS m/z 408.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.45 (s, 3H). 2H が認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

237	MS m/z 422.2 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 4H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
238	MS m/z 407.2 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H). 2Hが認められない (2NH).
239	MS m/z 491.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
240	MS m/z 462.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.55 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 23.3, 11.8 Hz, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 1H).
241	MS m/z 448.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.22 (dd, J = 11.3, 8.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H).
242	MS m/z 462.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.33 (d, J = 5.4 Hz, 4H).
243	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.69 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
244	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.28 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 25.2 Hz, 3H).
245	MS m/z 460.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.28 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.05 (m, 1H), 3.54 (td, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 1.13 (d, J = 14.3 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

246	MS m/z 460.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.28 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.0 (bs, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 4H).
247	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 2.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
248	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 2.0 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
249	MS m/z 424.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.06 - 8.72 (m, 1H), 7.77 - 7.45 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 3H), 3.56 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.28 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.77 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H). 2H が認められない (NH 及び OH).
250	MS m/z 421.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H, ギ酸), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.54 - 4.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (q, J = 11.0, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.76 - 2.54 (m, 5H), 2.28 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.62 (m, 2H). 1H が認められない (NH).
251	MS m/z 430.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
252	MS m/z 463.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.58 - 5.10 (m, 1H), 4.89 - 4.69 (m, 1H), 3.81 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 1H), 3.02 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 4H), 2.63 - 2.40 (m, 1H), 2.25 - 1.85 (m, 1H). 1H が認められない (NH).
253	MS m/z 475.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 3.99 - 3.69 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.61 (m, 3H), 2.58 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

254	MS m/z 432.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.71 - 3.42 (m, 2H), 2.38 - 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.68 (m, 3H). 1Hが認められない (NH).
255	MS m/z 448.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H). NH及びOHが認められない.
256	MS m/z 447.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.10 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 1H). NHが認められない.
257	MS m/z 432.0 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H). NH及びOHが認められない.
258	MS m/z 489.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.4, 1H), 4.42 - 4.40 (m, 1H), 4.30 - 4.29 (m, 1H), 3.53 (q, J = 5.6, 2H), 3.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H). NH及びOHが認められない.
259	MS m/z 482.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.65 - 6.63 (m, 1H), 5.45 - 5.43 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H). NH及びOHが認められない.
260	MS m/z 445.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H). NHが認められない.
261	MS m/z 473.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 19.2, 8.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.63 - 4.36 (m, 1H), 3.92 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 3.29 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.31 - 1.70 (m, 4H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H). NHが認められない.
262	MS m/z 460.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 1H), 3.94 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.63 (m, 1H), 2.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.19 (m, 4H). NH及びOHが認められない.

10

20

30

40

50

263	MS m/z 446.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 1H), 3.93 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.30 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
264	MS m/z 446.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 3.94 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (dt, J = 10.0, 3.7 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 20.8, 9.3 Hz, 2H). NH 及び OH が認められない.
265	MS m/z 445.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 5.09 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.37 (dd, J = 20.9, 10.7 Hz, 1H). NH が認められない.
266	MS m/z 482.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 20.5, 8.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 (tdd, J = 15.1, 10.9, 4.3 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
267	MS m/z 428.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 10.8 Hz, 2H). NH が認められない.
268	MS m/z 408.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.67-6.85 (m, 2H), 4.03-4.35 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.72 (m, 1H), 3.31-3.58 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 2.08-2.31 (m, 1H), 1.51-1.77 (m, 1H). NH 及び OH が認められない.
269	MS m/z 391.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 7.29-7.55 (m, 2H), 6.86-6.96 (m, 1H), 6.69-6.85 (m, 2H), 4.86-5.05 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.31-3.48 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.02-2.25 (m, 1H). NH が認められない.
270	MS m/z 406.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 7.39-7.51 (3, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 6.67-6.84 (m, 2H), 3.95-4.17 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49-3.62 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.57-1.82 (m, 2H), 1.23-1.47 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
271	MS m/z 459.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 2.52 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.

10

20

30

40

50

272	MS m/z 459.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.69 - 3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.26 - 1.87 (m, 3H). NH が認められない. カルボニル及び窒素リンカーに対しアルファ位の 1H が水のピークと重複.
273	MS m/z 448.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.41 - 2.14 (m, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 1H). NH 及び OH が認められない.
274	MS m/z 448.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.44 - 4.15 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 1H). NH 及び OH が認められない.
275	MS m/z 446.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.23 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 6H), 1.85 - 1.69 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
276	MS m/z 445.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 1.88 (m, 3H). 2 NH が認められない.
277	MS m/z 439.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 45.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 35.1, 14.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.06 - 1.82 (m, 1H). 1H が認められない (NH).
278	MS m/z 451.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H, ギ酸), 8.45 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.74 (m, 4H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.66 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 2H). 2H が認められない (NH 及び OH).
279	MS m/z 473.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.44-8.63 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H), 4.31-4.59 (m, 1H), 3.79-4.02 (m, 1H), 3.51-3.73 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.88-3.06 (m, 1H), 2.56 (s, 5H), 2.10-2.28 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.56-1.77 (m, 1H). NH が認められない.

10

20

30

40

50

280	MS m/z 474.3 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ: 8.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 3.94-4.10 (m, 1H), 3.69-3.94 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
281	MS m/z 457.3 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ: 8.75 (s, 1H), 8.45-8.62 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 4.34-4.63 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.89-3.06 (m, 1H), 2.33-2.74 (ms, 5H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 1H). NH が認められない.
282	MS m/z 460.1 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 4.87 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 23.7, 10.8 Hz, 3H), 3.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.44 - 1.24 (m, 4H).
283	MS m/z 474.0 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 - 9.01 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 3H), 1.37 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H).
284	MS m/z 409.0 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.94 (dd, J = 17.9, 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H).
285	MS m/z 414.0 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H).
286	MS m/z 406.3 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 - 8.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H). NH 及び OH ピークが認められない.
287	MS m/z 412.9, 414.9 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H).
288	MS m/z 391.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 - 8.63 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.15 - 4.97 (m, 1H), 3.74 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H). 2 NH ピークが認められない.

10

20

30

40

50

289	MS m/z 475.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.79 (s, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 2.36 (d, J = 12.0 Hz, 5H), 2.22 - 2.16 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
290	MS m/z 462.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 23.4, 8.2 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
291	MS m/z 410.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
292	MS m/z 426.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (td, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 1H). NH 及び OH ピークが認められない.
293	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16 - 3.96 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 4H).
294	MS m/z 431.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.16 - 5.02 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 1H). NH が認められない.
295	MS m/z 459.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.47 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 3.06 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H).
296	MS m/z 428.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.78 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (t, J = 74 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H).
297	MS m/z 428.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.89 - 8.82 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.54 - 5.39 (m, 1H), 3.88 - 3.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.

10

20

30

40

50

298	MS m/z 398.0, 400.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 11.4, 9.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
299	MS m/z 414.1, 416.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.22 (dt, J = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H).
300	MS m/z 428.2, 430.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 4H).
301	MS m/z 489.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 19.9, 8.1 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 1H).
302	MS m/z 422.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.69 (m, 3H), 2.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
303	MS m/z 444.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 5.43 (五重線, J = 7.32 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
304	MS m/z 437.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.69 (s, 1H), 7.71 - 7.24 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 4.57 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 1H). NHが認められない.
305	MS m/z 424.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 4.57 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
306	MS m/z 453.9, 455.9 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

307	MS m/z 472.1, 474.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0, 2H), 7.64 (d, J = 8.0, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.15 - 4.17 (m, 1H), 3.62 - 3.64 (m, 1H), 2.10 - 2.23 (m, 2H), 1.80 - 1.81 (m, 2H), 1.43 - 1.48 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
308	MS m/z 431.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.
309	MS m/z 431.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.56 - 5.54 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H). NH が認められない.
310	MS m/z 438.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.58 - 4.33 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.31 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
311	MS m/z 438.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.31 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
312	MS m/z 471.1, 473.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.12 - 3.17 (m, 1H), 2.73 - 2.75 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 2.11 (m, 1H), 1.86 - 1.88 (m, 1H), 1.74 - 1.77 (m, 1H), 1.60 - 1.63 (m, 1H). NH が認められない.
313	MS m/z 462.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).
314	MS m/z 408.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.47 (m, 2H), 3.94 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (q, J = 9.6 Hz, 2H).
315	MS m/z 444.3, [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.55-8.69 (m, 1H), 7.335-7.40 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.15 (五重線, J=8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48-2.66 (m, 2H), 2.05-2.33 (m, 2H), 1.34 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

316	MS m/z 458.3, [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ: 8.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 3.96-4.13 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.67-1.72 (m, 2H), 1.26-1.50 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
317	MS m/z 405.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.81 - 8.70 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H). NH ピークが認められない.
318	MS m/z 392.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.77 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH 及び OH ピークが認められない.
319	MS m/z 366.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.27 (五重線, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 2H), 0.71 - 0.62 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
320	MS m/z 365.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 1H), 0.89 - 0.76 (m, 2H), 0.72 - 0.58 (m, 2H). NH が認められない.
321	MS m/z 380.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 1.44 (h, J = 12.4 Hz, 4H), 0.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.66 (d, J = 5.0 Hz, 2H). NH 及び OH が認められない.
322	MS m/z 464.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.56 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H). NH 及び OH が認められない.
323	MS m/z 484.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.90 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

324	MS m/z 462.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.62 (五重線, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H).
325	MS m/z 476.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.51 (五重線, J = 8.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). NH 及び OH が認められない.
326	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.57 (五重線, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H).
327	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.46 (五重線, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 2.60 - 2.43 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).
328	MS m/z 473.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H). 1NH が欠如.
329	MS m/z 473.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H). プロトン N-CH カルボニルが水のピークと重複している.
330	MS m/z 435.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.55 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 3H). NH が認められない.
331	MS m/z 462.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.78 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H). 2H が認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

332	MS m/z 394.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 7.81 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.53 - 4.11 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 1.46 (s, 3H). 1 NH 及び 1 OH が認められない.
333	MS m/z 403.2 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 0.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H). NH ピークが認められない.
334	MS m/z 420.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 0.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 0.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H). NH 及び OH ピークが認められない.
335	MS m/z 462.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.85 (s, 1Hx2, cis 及び trans), 8.00 - 7.95 (m, 1Hx2, cis 及び trans), 7.94 - 7.89 (m, 1Hx2, cis 及び trans), 7.85 (s, 1Hx2, cis 及び trans), 7.62 (s, 1Hx2, cis 及び trans), 4.81 - 4.70 (m, 1H, cis/trans), 4.70 - 4.55 (m, 1H, cis/trans), 3.57 (s, 2H, cis/trans), 3.44 (s, 2H, cis/trans), 2.65 - 2.54 (m, 2H, cis/trans), 2.33 - 2.25 (m, 2H, cis/trans), 2.24 - 2.16 (m, 2H, cis/trans), 1.99 (t, J = 10.3 Hz, 2H, cis/trans), 1.29 (s, 3H, cis/trans), 1.24 (s, 3H, cis/trans). 約 1:1 の比の cis/trans 混合物. NH 及び OH が認められない.
336	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.24 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
337	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.68 (s, 1Hx2, cis 及び trans), 7.49 - 7.28 (m, 1Hx2, cis 及び trans), 7.05 - 6.96 (m, 1Hx2, cis 及び trans), 4.66 - 4.55 (m, 1H, cis/trans), 4.54 - 4.43 (m, 1H, cis/trans), 3.79 (s, 3Hx2, cis 及び trans), 3.70 (q, J = 10.4 Hz, 4H, cis 及び trans), 3.45 (s, 2H, cis/trans), 3.32 (s, 2H, cis/trans), 2.51 - 2.42 (m, 2H, cis/trans), 2.20 - 2.11 (m, 2H, cis/trans), 2.11 - 2.02 (m, 2H, cis/trans), 1.90 - 1.79 (m, 2H, cis/trans), 1.17 (s, 3H, cis/trans), 1.12 (s, 3H, cis/trans). 約 1:1 の比の cis/trans 混合物. NH 及び OH が認められない.
338	MS m/z 438.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.47 (五重線, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 2.24 - 1.99 (m, 3H), 1.17 (s, 6H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

339	MS m/z 474.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 3.95 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.02 (m, 3H), 1.17 (s, 6H). NH 及び OH が認められない.
340	MS m/z 462.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.27 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
341	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.70 - 7.35 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 4.71 (五重線, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.27 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
342	MS m/z 424.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.72 (五重線, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.26 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
343	MS m/z 460.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.74 (五重線, J = 7.9 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.27 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
344	MS m/z 375.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.03-7.16 (3, 2H), 6.46-6.93 (m, 1H), 4.15 (五重線, J=7.9 Hz, 1H), 2.46-2.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.00-2.23 (m, 2H), 1.34 (s, 3H). NH 及び OH が認められない.
345	MS m/z 402.3, [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51-8.76 (m, 1H), 7.29-7.50 (m, 2H), 6.94-7.08 (m, 2H), 6.44-6.91 (m, 1H), 4.15 (五重線, J=7.9 Hz, 1H), 2.45-2.67 (m, 2H), 2.08-2.27 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.90-1.11 (m, 2H), 0.61-0.78 (m, 2H). NH 及び OH が認められない.
346	MS m/z 420.5 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.87 - 7.48 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.41 - 4.10 (m, 1H), 2.80 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 1.93 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.20 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.71 (m, 2H). 1 NH 及び 1 OH が認められない.
347	MS m/z 394.6 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.86 (s, 1H), 7.96 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.82 - 2.59 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 2H). 1 NH 及び 1 OH が認められない.

10

20

30

40

50

348	MS m/z 418.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (br s, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (五重線, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
349	MS m/z 418.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.76 (br s, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 4.57 (五重線, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.07 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 0.86 - 0.76 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
350	MS m/z 417.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.68 (br s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.39 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H). 2Hが認められない (2 NH).
351	MS m/z 434.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77 (br s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.55 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.26 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 1H), 1.78 (qd, J = 12.4, 4.5 Hz, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
352	MS m/z 431.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (br s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.34 (m, 1H), 3.76 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.71 - 2.42 (m, 5H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.62 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H). 1Hが認められない (NH).
353	MS m/z 432.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.74 (br s, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 3H), 2.47 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.17 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.55 - 1.20 (m, 4H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
354	MS m/z 454.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.93 (br s, 1H), 7.47 - 7.47 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 3.85 - 3.61 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H). 2Hが認められない (NH 及び OH).

10

20

30

40

50

355	MS m/z 437.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.10 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.78 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.83 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H). 1 NH 及び 1 OH が認められない.
399	MS m/z 404.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.28 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.73-0.71 (m, 2H), NH 及び OH ピークが認められない.
400	MS m/z 462.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.88 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 4.09 - 3.79 (m, 4H), 3.63 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.30 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.64 (m, 1H). 1 NH 及び 1 OH が認められない.
401	MS m/z 460.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 2H), 1.51 - 1.49 (m, 2H). NH 及び OH ピークが認められない.
402	MS m/z 408.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.82 - 8.71 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 1H). NH 及び OH ピークが認められない.

10

20

30

【0167】

(実施例3)

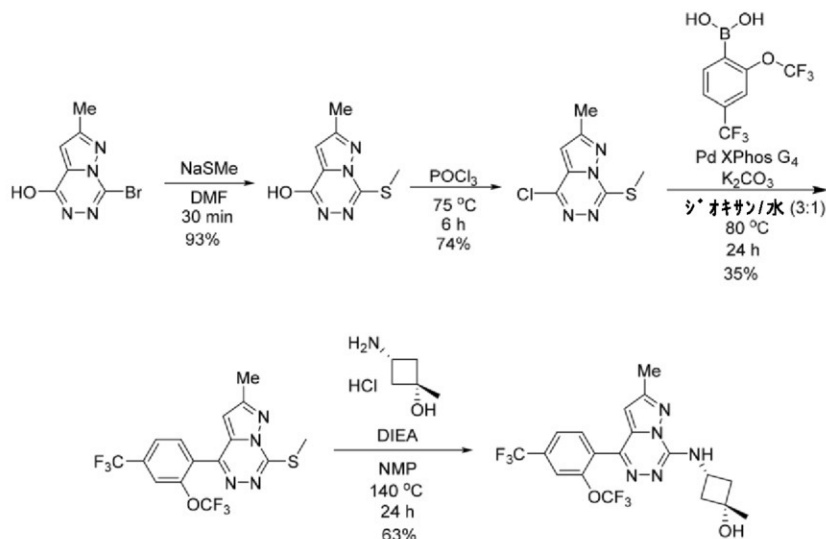
化合物3 (1s, 3s) - 1-メチル-3-((2-メチル-4-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロブタン-1-オールの調製

【0168】

40

50

【化 3 7】



10

【0169】

ステップ1. 2-メチル-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール

20

乾燥DMF (2.6 mL) 中の7-ブロモ-2-メチル-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール (中間体1f、600.0 mg、2.620 mmol) の冷溶液を0 °Cで、ナトリウムチオメトキシド (386.6 mg、5.239 mmol) を用いて処理した。混合物を次いで室温で30分間攪拌した。完了したら、DMFを蒸発させ、得られた油状残留物を水で沈殿させた。混合物を次いで0 °Cで冷却し、冷たいうちに沈殿物を濾過した。収集した沈殿物を水で洗浄し、一晚乾燥させて、2-メチル-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール (476.0 mg、収率93%) を白色固体として得た。MS m/z 197.1 [M+H]⁺。

【0170】

ステップ2. 4-クロロ-2-メチル-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

30

2-メチル-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4-オール (476.0 mg、2.426 mmol) 及びホスホリルオキシクロリド (7.44 g、4.51 mL、48.51 mmol) の混合物を75 °Cで6時間加熱し、そこで溶液は透明になった。過剰のPOCl₃を次いで蒸発させ、得られた残留物を水で沈殿させた。水溶液のpHは、飽和NaHCO₃溶液を使用して中性 (pH約7) に調整した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、一晚乾燥させて、4-クロロ-2-メチル-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン (383 mg、収率74%) を白色固体として得た。MS m/z 215.1 [M+H]⁺。

【0171】

40

ステップ3. 2-メチル-7-(メチルチオ)-4-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

4-クロロ-2-メチル-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン (38.8 mg、0.181 mmol)、[2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (64.4 mg、0.235 mmol)、XPhos Pd G4 (16.4 mg、0.0181 mmol) 及び炭酸カリウム (74.9 mg、0.542 mmol) の混合物を、ジオキサン (2.1 mL) 及び水 (0.4 mL) に溶解した。反応容器を真空にし、窒素 (3×) をバックフラッシュさせ、混合物を窒素雰囲気下、80 °Cで4時間攪拌した。完了したら、混合物をEtOAcで希釈

50

し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、ヘキサン中0～80% EtOAcで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-メチル-7-(メチルチオ)-4-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン(25.5mg、収率35%)を褐色固体として得た。MS m/z 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0172】

ステップ4. (1s, 3s)-1-メチル-3-((2-メチル-4-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール

10

NMP(0.50mL)中の2-エチル-7-(メチルチオ)-4-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン(25.5mg、0.0625mmol)の溶液に、(1s, 3s)-3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-オール塩酸塩(25.8mg、0.187mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(48.4mg、65.4 μL 、0.375mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下、130℃で24時間加熱し、そこで部分的な変換が達成された。追加の(1s, 3s)-3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-オール塩酸塩(25.8mg、0.187mmol)を次いで添加し、反応物を攪拌し、140℃で24時間さらに加熱した。生成物に完全に変換したら、溶液を少量の水(0.50mL)で希釈した。黒色溶液を、逆相クロマトグラフィー(MeCN中0.1%ギ酸： H_2O 中0.1%ギ酸、5～100%)により精製して、(1s, 3s)-1-メチル-3-((2-メチル-4-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-7-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール(18.2mg、収率63%)を白色固体として得た。MS m/z 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.95(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.39-4.31(m, 1H), 2.71-2.61(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.36-2.26(m, 2H), 1.44(s, 3H)。

20

以下の化合物は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、実施例3の手順に従って調製した。

30

【0173】

40

50

【表 10】

化合物#	スペクトルデータ
356	MS m/z 489.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.94 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.04 (d, J = 47.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 2 Hが認められない (NH及びCHはメタノール-d ₄ のシグナルで不明瞭).
357	MS m/z 499.0, 501.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.55 (s, 1H, ホルメート CH), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 - 2.34 (m, 5H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H). NHが認められない.
358	MS m/z 423.1, 425.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51 (s, 1H, ギ酸), 7.61 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 6.88 (t, J = 73.54 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H). 1Hが認められない (NH).
359	MS m/z 441.5 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48 (s, 1H, ギ酸), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 54.41 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 2H). 1Hが認められない (NH).

10

20

30

40

50

360	MS m/z 429.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.45 (s, 1H, ギ酸), 7.47 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (t, J = 75.67 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.99 - 2.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 2H). 1Hが認められない(NH).
361	MS m/z 403.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.42 (s, 1H, ギ酸), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (t, J = 74.29 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 2H). 1Hが認められない(NH).
362	MS m/z 407.1, 409.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.08 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.09 - 2.88 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 - 2.27 (m, 5H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H). 1Hが認められない(NH).
363	MS m/z 413.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48 (br s, 1H, ギ酸), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 55.66 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.16 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 2H). 1Hが認められない(NH).
364	MS m/z 387.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53 (br s, 1H, ギ酸), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 55.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 2H). 1Hが認められない(NH).
365	MS m/z 489.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 5H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NHが認められない.
366	MS m/z 467.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.54 (s, 1H, ホルメート CH), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.40 (m, 7H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 2CHシグナルがメタノール-d ₄ のピークと重複している; NHが認められない.

10

20

30

40

50

367	MS m/z 397.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.32 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 5H), 2.48 - 2.31 (m, 8H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH が認められない.
368	MS m/z 429.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.75 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H). 2CH シグナルがメタノール-d ₄ のピークと重複している; NH が認められない.
369	MS m/z 499.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 5H), 2.95 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH が認められない.
370	MS m/z 427.4 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH が認められない.
371	MS m/z 451.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dq, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 5H), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH が認められない.
372	MS m/z 448.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (s, 1H, ホルメート CH), 8.10 (s, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 2.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
373	MS m/z 435.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 5H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NH が認められない.

10

20

30

40

50

374	MS m/z 401.3, 403.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.54 - 2.39 (m, 5H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H). NHが認められない.
375	MS m/z 439.2, 441.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.36 (m, 5H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
376	MS m/z 405.2, 407.2, 409.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 5H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
377	MS m/z 371.3, 373.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H). NHが認められない.
378	MS m/z 428.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 6.93 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.31 (m, 7H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 3H). NHが認められない.
379	MS m/z 407.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (dt, J = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 0.67 - 0.61 (m, 2H). NHが認められない.
380	MS m/z 444.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.93 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). NH及びOHが認められない.
381	MS m/z 458.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.93 (d, J = 72.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.10 (td, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.59 - 1.37 (m, 4H). NH及びOHが認められない.

10

20

30

40

50

382	MS m/z 476.2 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.12 (td, J = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.37 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
383	MS m/z 480.3 [M+H] ⁺ ; ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (t, JCF = 73.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.47 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H). NH 及び OH が認められない.
384	MS m/z 438.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.27 (td, J = 9.9, 4.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.56 (td, J = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H). NH 及び OH が認められない.
385	MS m/z 436.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.58 - 1.36 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.
386	MS m/z 421.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H). NH が認められない.
387	MS m/z 422.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.32 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 1.43 (s, 3H).
388	MS m/z 460.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).
389	MS m/z 474.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.55 - 1.38 (m, 4H). NH 及び OH が認められない.

10

20

30

40

50

390	MS m/z 406.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.32 (五重線, J = 7.9 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H). 2Hが認められない (NH 及び OH).
391	MS m/z 424.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).
392	MS m/z 438.3 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 4H).

10

20

30

40

50

【0174】

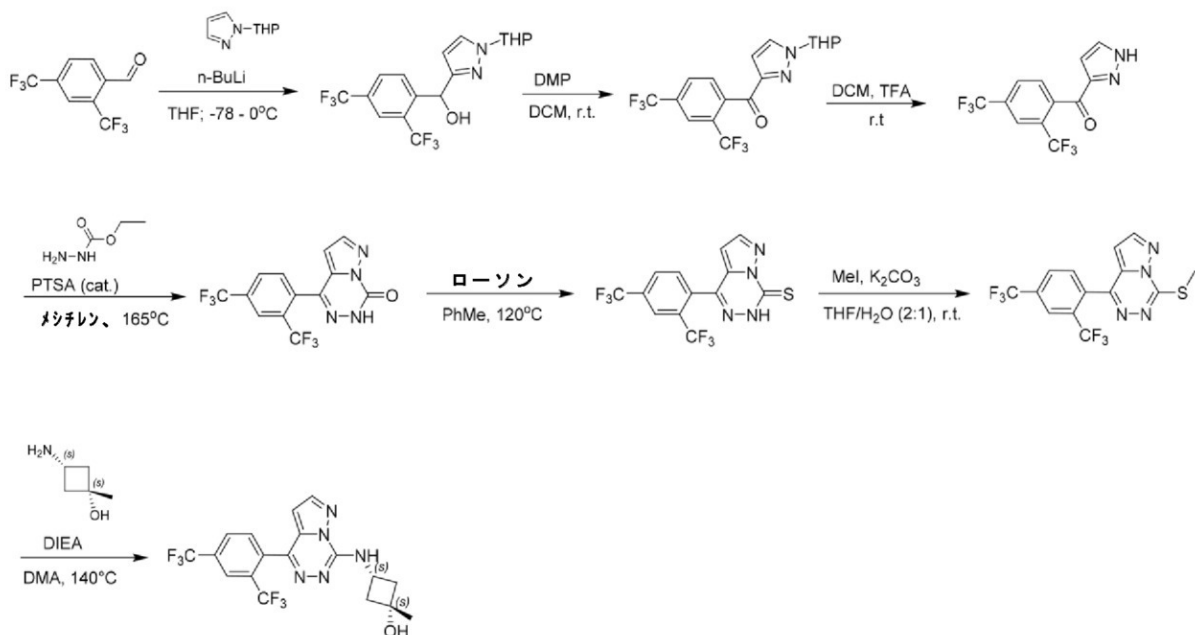
(実施例4)

化合物4の調製

(1s, 3s) - 3 - ((4 - (2, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ) - 1 - メチルシクロブタン-1-オール

【0175】

【化38】



【0176】

ステップ1. (2, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) (1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メタノール

テトラヒドロフラン (170 mL) 中の 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール (5.3 g、35.0 mmol、1.0 当量) の溶液に、n-ブチ

ルリチウム（16.8 mL、1.2 当量、ヘキサン中 2.5 M）を -78°C で滴下添加した。反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで 2, 4-ビス（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（11.02 g、1.3 当量）を添加した。混合物を次いで室温に加熱し、2 時間攪拌した後、水（200 mL）でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル（ $3 \times 100\text{ mL}$ ）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-ピラゾール-3-イル）メタノール（15.0 g、粗製）を暗黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用了。

【0177】

ステップ 2. （2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-ピラゾール-3-イル）メタノン

ジクロロメタン（170 mL）中の（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-ピラゾール-3-イル）メタノール（15.0 g、粗製）の溶液に、 0°C でデスマーチンペルヨージナン（19.3 g、mmol、1.3 当量）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液（ $2 \times 100\text{ mL}$ ）、飽和 NaHCO_3 溶液（100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-ピラゾール-3-イル）メタノン（15 g、粗製）を暗黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用了。¹H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (dd, $J=10.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J=11.6\text{ Hz}$, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 2H).

【0178】

ステップ 3. （2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1 H-ピラゾール-3-イル）メタノン

（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル）-1 H-ピラゾール-3-イル）メタノン（15 g、粗製）をジクロロメタン（300 mL）及びトリフルオロ酢酸（30 mL）の溶液に溶解した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を、飽和 NaHCO_3 溶液の添加により pH 約 7 に調整した。有機相を分配し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1 H-ピラゾール-3-イル）メタノン（6.50 g、3 ステップにわたって収率 60.2 %）を黄色固体として得た。MS m/z 309.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ¹H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 13.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H).

【0179】

ステップ 4. 4-（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-7 (6 H)-オン

メシチレン（100 mL）中の（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）（1 H-ピラゾール-3-イル）メタノン（3.0 g、9.7 mmol、1.0 当量）及びエチルヒドラジンカルボキシレート（1.01 g、1.0 当量）の混合物を 165°C で 4 時間加熱した。完了したら、反応混合物を室温に冷却した、次いで、ヘキサン中 0 ~ 40 % EtOAc で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより直接精製して、4-（2, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-7 (6 H)-オン（1.50 g、収率 44.4 %）を薄黄色固体として得た

。MS m/z 349.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.4, 2.0 Hz, 1H).

【0180】

ステップ5. 4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7(6H)-チオン

トルエン(40 mL)中の4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7(6H)-チオン(1.50 g、4.31 mmol、1.0当量)及びローソン試薬(3.49 g、2.0当量)の混合物を120℃で16時間加熱した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、次いでセライトのパッドに通して濾過した。濾液を水(80 mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7(6H)-チオン(1.30 g、粗製)を薄黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0181】

ステップ6. 4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン

THF(12 mL)及び水(6 mL)中の4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7(6H)-チオン(1.30 g、1.0当量)及び K_2CO_3 (1.49 g、2.5当量)の混合物に、ヨードメタン(0.4 mL、1.5当量)を滴下添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中0~30% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン(1.08 g、2ステップにわたって収率66.2%)を薄黄色固体として得た。MS m/z 379.3 $[M+H]^+$ 。

20

【0182】

ステップ7. (1s, 3s)-3-((4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール

30

DMAc(0.75 mL)中の4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(メチルチオ)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン(200 mg、0.53 mmol、1.0当量)、(1s, 3s)-3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-オール塩酸塩(180.9 mg、2.5当量)及びDIEA(1.20 mL、13.0当量)の混合物を、140℃で4時間加熱した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機相をブライン(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、(1s, 3s)-3-((4-(2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール(68.9 mg、収率30.1%)を白色固体として得た。MS m/z 432.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.21 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.36 (五重線, J = 8.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 1.44 (s, 3H).

40

以下の化合物は、適切な出発物質、試薬及び反応条件に置き換えることにより、実施例4の手順に従って調製した。

【0183】

50

【表 1 1】

化合物#	スペクトルデータ
393	MS m/z 447.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 1H). NHが認められない.
394	MS m/z 446.1 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.21 - 8.17 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 4H). NH及びOHが認められない.
395	MS m/z 468.0 [[M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H). NH及びOHが認められない.
396	MS m/z 431.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 1H). NHが認められない.
397	MS m/z 448.0 [M+H] ⁺ . ¹ HNMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 1.44 (s, 3H). NH及びOHが認められない.
398	MS m/z 462.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.38 (m, 4H). NH及びOHが認められない.

10

20

30

【0184】

生物学的アッセイ

IL-1β分泌アッセイ:

単球性THP-1細胞(ATCC:TIB-202)を、RPMI 1640培地(ThermoFisher、Cat#11875-085)、10%FBS(ThermoFisher)及び0.05mMβ-メルカプトエタノール(ThermoFisher、Cat#21985-023)からなる増殖培地中で、供給業者の使用説明書に従って維持した。細胞濃度を 7.5×10^5 細胞/mLに調整し、100ng/mLホルボール12-ミリステート13-アセテート(PMA、Sigma #P8139)の最終濃度で完全増殖培地中に播種した。細胞を100μL/ウェルで96ウェル細胞培養プレート中にシードし(ThermoFisher Cat#165305)、細胞培養インキュベーターにおいて37℃、5%CO₂にて24時間分化させた。細胞を100μL PB

40

50

Sで1×洗浄し、新たなRPMI+5%FBSで置き換えた。化合物をDMSO中で段階希釈し、合計7種の濃度で3倍希釈した。希釈した化合物を、1:200の比で細胞に添加し、20時間インキュベーションした。NLRP3インフラマソームは、2.5μMニゲリシン(Sigma:Cat#SML1779-1ml)を添加して3時間活性化させた。インキュベーション後、15μLの調整培地を除去し、HTRF IL-1βアッセイキット(Cisbio:Cat#62HIL1BPEH)を使用して、製造者の使用説明書に従ってIL-1βのレベルについてアッセイした。

【0185】

化合物は、本発明に従って生成及び調製されると、種々のアッセイで評価して、その活性を特徴付けることができる。例えば、NLRP3-依存IL1β分泌を、THP1細胞で評価した。IL1β阻害のIC50値を、ロジスティックスフィット(logistic fit)により阻害剤濃度に対する阻害パーセンテージのプロットから計算した。表Iは、一般式Iによる化合物の例を描写する。<1nMであるデータは、*****と列挙され；データ1~10nMは、****と列挙され；データ10~100nMは、***と列挙され、データ100~300nMは、**と列挙され、データ≥300nMは、*と列挙される。THP1 NLRP3-依存IL-1β分泌アッセイから得られたデータは、本発明の化合物が、NLRP3活性化を介して媒介される疾患を処置するために使用できることを実証する。

【0186】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1

化合物#	IC50 IL-1 β 阻害	化合物#	IC50 IL-1 β 阻害	化合物#	IC50 IL-1 β 阻 害
1	****	137	****	273	****
2	*****	138	****	274	***
3	****	139	****	275	***
4	****	140	*****	276	***
5	****	141	****	277	****
6	***	142	****	278	*****
7	***	143	***	279	*****
8	****	144	****	280	****
9	****	145	*****	281	****
10	****	146	****	282	*****
11	***	147	****	283	****
12	****	148	**	284	***
13	****	149	****	285	***
14	****	150	**	286	****
15	****	151	****	287	****
16	***	152	****	288	****
17	****	153	****	289	****
18	****	154	****	290	***
19	***	155	***	291	****
20	****	156	****	292	***
21	***	157	****	293	***
22	*****	158	****	294	****
23	****	159	*****	295	*****
24	*****	160	****	296	***
25	****	161	****	297	****
26	***	162	****	298	****
27	****	163	***	299	****
28	****	164	***	300	****

10

20

30

40

50

29	****	165	****	301	*****
30	****	166	*****	302	****
31	****	167	***	303	*****
32	****	168	****	304	****
33	****	169	*****	305	***
34	****	170	*****	306	****
35	***	171	*****	307	****
36	****	172	*****	308	**
37	*****	173	*****	309	***
38	***	174	***	310	*
39	****	175	*****	311	****
40	*****	176	***	312	*****
41	****	177	***	313	****
42	****	178	****	314	****
43	***	179	***	315	**
44	*****	180	****	316	***
45	***	181	*	317	****
46	***	182	****	318	****
47	***	183	***	319	***
48	*****	184	****	320	***
49	***	185	****	321	***
50	*****	186	*****	322	***
51	****	187	****	323	****
52	****	188	***	324	***
53	****	189	***	325	***
54	***	190	*****	326	***
55	***	191	*****	327	***
56	*****	192	***	328	***
57	***	193	****	329	****
58	***	194	****	330	***
59	*****	195	*****	331	***
60	****	196	*****	332	***
61	*****	197	*****	333	****
62	***	198	*****	334	***
63	****	199	****	335	***
64	***	200	****	336	***
65	***	201	****	337	***
66	***	202	****	338	**
67	****	203	*****	339	***
68	***	204	****	340	****
69	***	205	***	341	***
70	****	206	*****	342	***
71	***	207	*****	343	*****
72	***	208	*****	344	***
73	***	209	*****	345	****
74	***	210	****	346	****
75	****	211	*****	347	***
76	***	212	*****	348	*****
77	****	213	****	349	****
78	***	214	****	350	****

10

20

30

40

50

79	***	215	***	351	****
80	***	216	****	352	****
81	***	217	*****	353	****
82	****	218	****	354	****
83	****	219	****	355	***
84	***	220	**	356	*****
85	*****	221	***	357	*****
86	*****	222	****	358	*****
87	****	223	****	359	****
88	****	224	****	360	*****
89	****	225	****	361	****
90	****	226	***	362	***
91	***	227	***	363	****
92	**	228	***	364	***
93	***	229	*****	365	****
94	***	230	*	366	****
95	****	231	*	367	****
96	****	232	**	368	***
97	***	233	****	369	***
98	****	234	***	370	***
99	**	235	****	371	****
100	****	236	****	372	***
101	****	237	****	373	*****
102	****	238	****	374	****
103	***	239	*****	375	****
104	***	240	*****	376	****
105	**	241	*****	377	****
106	***	242	*****	378	****
107	***	243	*****	379	****
108	****	244	*****	380	****
109	****	245	****	381	***
110	****	246	*****	382	***
111	****	247	*****	383	****
112	****	248	*	384	****
113	****	249	****	385	****
114	****	250	*****	386	***
115	****	251	*****	387	****
116	***	252	****	388	****
117	***	253	****	389	****
118	*****	254	***	390	****
119	*****	255	****	391	***
120	*****	256	*****	392	***
121	***	257	****	393	***
122	****	258	****	394	****
123	****	259	*****	395	****
124	****	260	****	396	***
125	**	261	*****	397	****
126	****	262	*****	398	****
127	***	263	*****	399	****
128	****	264	*****	400	***

10

20

30

40

50

129	****
130	****
131	*****
132	***
133	***
134	****
135	*****
136	****

265	*****
266	*****
267	****
268	****
269	****
270	****
271	*****
272	****

401	***
402	***

10

本明細書で引用された文書が、具体的に及び個々に参照により組み込まれると指し示されているか否かにかかわらず、本明細書で言及されているすべての文書は、いずれかの、及びすべての目的に関して、個々の参照が、各々完全に本明細書に明記されているのと同程度に、参照により本出願中に組み込まれる。

【0187】

ある特定の実施形態は、上で詳細に記載されているが、当業者は、実施形態において、その教示から逸脱することなく、多くの変更が考えられることを明らかに理解する。すべてのそのような変更は、本明細書で提示される特許請求の範囲内に包含されることが意図される。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/62771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/407; A61K 31/4182; A61K 31/53; C07D 487/04 (2023.01) ADD. CPC - INV. C07D 487/04 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/221433 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 06 December 2018, translation; paragraph [0310], original; abstract, translation; page 37, first paragraph, translation	1-2, 4/1-2, 5/1-2, 6/5/1-2, 8/1-2, 9/8/1-2, 10/1-2
A	(SOARES, MIL et al.) Microwave-assisted generation and reactivity of aza- and diazafulvenium methides: heterocycles via pericyclic reactions. Tetrahedron Letters, Vol. 49, No. 33, 11 August 2008, https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.06.013 , pages 4889-4893; page 2, scheme 3; page 3, scheme 4	1-2, 4/1-2, 5/1-2, 6/5/1-2, 8/1-2, 9/8/1-2, 10/1-2
A	US 2015/0141411 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC., et al.) 21 May 2015; paragraph [0568]	1-2, 4/1-2, 5/1-2, 6/5/1-2, 8/1-2, 9/8/1-2, 10/1-2
A	US 2015/0164909 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,) 18 June 2015; paragraphs [0507]-[0508]	1-2, 4/1-2, 5/1-2, 6/5/1-2, 8/1-2, 9/8/1-2, 10/1-2
A	WO 2021/209552 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 21 October 2021; page 8, lines 25-35	1-2, 4/1-2, 5/1-2, 6/5/1-2, 8/1-2, 9/8/1-2, 10/1-2
E.X	WO 2023/028534 A1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 02 March 2023; entire publication	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 May 2023 (10.05.2023)		Date of mailing of the international search report AUG 10 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/62771

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I+, claims 1-8 and 8-10 are directed toward the compound 1 of claim 1 or compound 1 of claim 2, which is (1s,3s)-3-((1-(4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-yl)amino)-1-methylcyclobutan-1-ol (first exemplary compound) and compositions and methods associated therewith.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/62771

Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+, claims 1-6 and 8-10 are directed toward the compound 1 of claim 1 or compound 1 of claim 2, which is (1s,3s)-3-((1-[4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl]pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-yl)amino)-1-methylcyclobutan-1-ol (first exemplary compound) and compositions and methods associated therewith.

The compounds and methods of Claims 1-2, 4-6 (each in part) and 8-10 (each in part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they encompass the compound 1 of claim 1 or compound 1 of claim 2, which is (1s,3s)-3-((1-[4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl]pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-yl)amino)-1-methylcyclobutan-1-ol (first exemplary compound) and compositions and methods associated therewith. This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claim 1 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional compounds, with specified substituents for each Rx, and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected compound(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "x" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be the compound 2 of claim 1 or compound 2 of claim 2, which is N-((3R)-1-methylpiperidin-3-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]imidazo[1,5-d][1,2,4]triazin-4-amine (second exemplary compound) and compositions and methods associated therewith.

Groups I+ share the technical features including the compound comprising 1-phenyl- pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-yl-amino core or 1-phenyl-imidazo[1,5-d][1,2,4]triazin-4-amine core, wherein a form of the compound is selected from the group consisting of a pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound and one or more pharmaceutically acceptable carriers, and a method for treating or ameliorating a disease modulated by NLRP3 in a subject in need thereof comprising, administering to the subject an effective amount of the compound, wherein the effective amount of the compound is in a range of from about 0.001 mg/kg/day to about 500 mg/kg/day.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2018/221433 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) (hereinafter "DAIICHI").

DAIICHI discloses the compound comprising 1-phenyl- pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-yl-amino core (2-[4-[[1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmethoxy)phenyl]pyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-4-yl]amino]-3-fluorophenyl]acetamide on page 98; paragraph [0310], original; page 37, first paragraph, translation), wherein a form of the compound is selected from the group consisting of a pharmaceutically acceptable salt (the compounds include a pharmaceutically acceptable salt; abstract, translation), a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound (use of the compound for producing a pharmaceutical composition, administering to a mammal a pharmacologically effective amount of the compound; page 8, fourth paragraph, translation) and one or more pharmaceutically acceptable carriers (in molding into tablets, conventionally known carriers can be widely used as carriers; page 17, nineteenth paragraph, translation), and a method for treating or ameliorating a disease modulated by NLRP3 in a subject in need thereof (the compound is useful as a therapeutic medicine for diabetes type I or II that are the diseases modulated by NLRP3, as disclosed in claim 6 of the instant application; abstract, translation; claim 12, translation; page 5, second and third paragraphs, translation; page 13, first paragraph, translation) comprising, administering to the subject an effective amount of the compound (administering to a mammal a pharmacologically effective amount of the compound; page 8, fourth paragraph, translation), wherein the effective amount of the compound is in a range of from about 0.001 mg/kg/day to about 500 mg/kg/day (the dosage is 0.001 mg/kg to 200 mg/kg for adults per day once to several times; page 18, seventh paragraph, translation).

Since none of the special technical features of the Group I+ is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the DAIICHI reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
		A 6 1 P	37/06	
		A 6 1 P	43/00	1 0 5
		A 6 1 P	43/00	1 1 1
		C 0 7 D	487/04	1 4 1
		C 0 7 D	487/04	1 4 4

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 松田 七重

(72)発明者 チャン シャオヤン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 8 0 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 1 0 0

(72)発明者 アラム ラウフル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 8 0 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 1 0 0

(72)発明者 ベイチェク ローレン

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 8 0 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 1 0 0

(72)発明者 ギルバート ブラッドリー ビー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 8 0 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 1 0 0

(72)発明者 ホセイニ セイエドモルテザ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 8 0 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 1 0 0

(72)発明者 ウアルテ エドゥアルド

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 8 0 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 1 0 0

- (72)発明者 リー ジン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 リウ ヤオ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 ニーデラー カイル
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 パーカー エリカ エヌ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 ピッライ メーヌ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 ラステッリ エットレ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 シドレンコ ナディヤ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 チャン ナンジン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 チェン ティアンイー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 ウォル マシュー ジー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100
- (72)発明者 ハンドコ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07080 サウス プレーンフィールド コーポレイト コ
ート 100

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA07 ZA08
ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB13 ZB21 ZB35 ZC31 ZC35 ZC41