

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539620

(P2024-539620A)

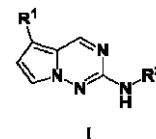
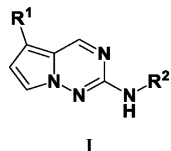
(43)公表日 令和6年10月29日(2024.10.29)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00		3 1 1 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)		C 0 7 D 519/00		C S P	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/53			
A 6 1 P 25/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/08			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全387頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-522052(P2024-522052)	(71)出願人	521464167		
(86)(22)出願日	令和4年10月12日(2022.10.12)		バイオスプライス セラピューティクス		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月4日(2024.6.4)		インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/046416		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル		
(87)国際公開番号	WO2023/064366		ニア州 サンディエゴ タウン センター		
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)		ドライブ 9 3 6 0		
(31)優先権主張番号	63/254,733	(74)代理人	100102978		
(32)優先日	令和3年10月12日(2021.10.12)		弁理士 清水 初志		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100205707		
(31)優先権主張番号	63/347,757		弁理士 小寺 秀紀		
(32)優先日	令和4年6月1日(2022.6.1)	(74)代理人	100160923		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山口 裕孝		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100119507		
	最終頁に続く		弁理士 刑部 俊		
		(74)代理人	100142929		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 D Y R K 1 A阻害剤としてのピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン誘導体

(57)【要約】

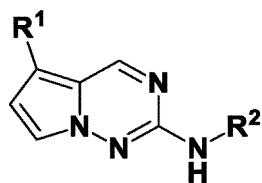
様々な疾患および病態を処置するためのピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物が開示される。より具体的には、本開示は、DYRK1Aの過剰発現を特徴とする障害(例えばがん、ダウン症候群、アルツハイマー病、糖尿病、ウイルス感染症、および変形性関節症)の処置における、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物またはその類似体の使用に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩：



I

10

式中、

R^1 は、1～10個の R^3 で置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^2 は非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^4$ 、1～10個の R^5 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1～10個の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリール、および1～12個の R^7 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく；

各 R^3 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^8$ 、-($C_1\sim 5$ アルキレン)CN、1～10個の R^9 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1～12個の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、1～10個の R^{19} で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリール、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pC(=O)N(R^{11})_2$ 、および-C(=O) R^{12} からなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく；

20

各 R^4 は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され；

各 R^5 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1～10個の R^{15} で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^{20}$ 、-SO $_2R^{22}$ 、および-C(=O) R^{23} からなる群より選択され、ここで-($C_1\sim 5$ アルキレン)は1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく；

30

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個の R^5 は一緒になってカルボニル基を形成し；

各 R^6 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択され；

各 R^7 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-N(R^{13}) $_2$ 、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^{14}$ 、1～10個の R^{15} で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、-C(=O) R^{21} 、および-NH(=O) R^{22} からなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく；

40

各 R^8 は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され；

各 R^9 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され；

各 R^{10} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル

50

)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹¹は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~12個のR¹⁶で置換されていてもよい-(C₁~5アルキレン)_pカルボシクリル、1~10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1~10個のR¹⁸で置換されていてもよい-ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで-(C₁~5アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよく;

各R¹²は、1~10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリルであり;

各R¹³は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁴は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、および-(C₁~5アルキレン)_pOR²⁰からなる群より選択され;

各R¹⁵は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR¹⁵は一緒になってカルボニル基を形成し;

各R¹⁶は独立してハロゲン化物、-OMe、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²⁰は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²¹は独立して、1~10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-N(R¹¹)₂、および-OR²⁰からなる群より選択され;

各R²²は独立して非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、および-(C₁~5アルキレン)_pOR²⁰からなる群より選択され;

各R²³は独立して非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、および1~12個のR²⁴で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;

各R²⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各pは独立して0または1であり;

ここで各H原子は独立して²H(D)(重水素)で置き換えられていてもよい。

【請求項2】

R¹が、1~10個のR³で置換されていてもよい

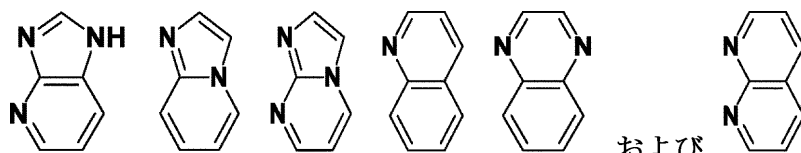
10

20

30

40

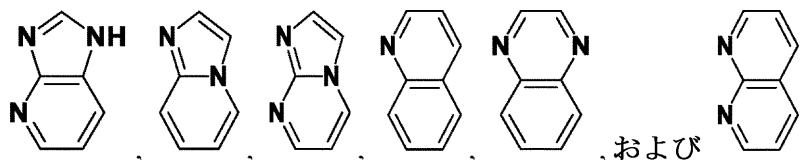
50



からなる群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

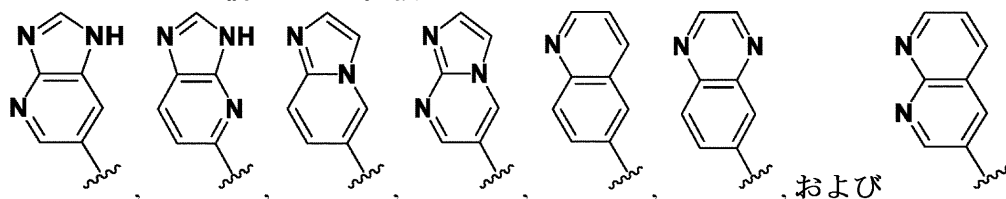
R^1 が、1～3個の R^3 で置換されていてもよい



からなる群より選択される、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物。

【請求項4】

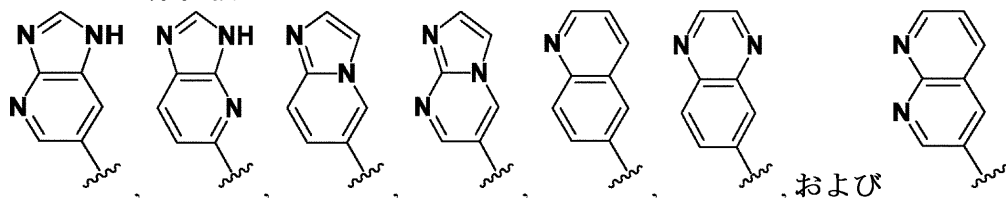
R^1 が、1～3個の R^3 で置換されていてもよい



からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、非置換の



からなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

R^3 がハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 4$ アルキル)、非置換-($C_1\sim 4$ ハロアルキル)、1～3個の R^9 で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1～3個の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

R^2 が非置換-($C_1\sim 5$ アルキル)、非置換-($C_1\sim 5$ ハロアルキル)、1～3個の R^5 で置換されていてもよい-($C_1\sim 2$ アルキレン)_pヘテロシクリル、および1～3個の R^7 で置換されていてもよい-($C_1\sim 2$ アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)が独立して1～2個のハロゲン化物で置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

式Iの化合物が

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[2];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1

10

20

30

40

50

- f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[3];
N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[4];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[5];
(R)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[6];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[7];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[8];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[9];
(R)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[10];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[11];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[12];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[13];
N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[14];
N-((3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[15];
N-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[16];
(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[17];
(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[18];
N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[19];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(オキシタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[20];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[21];
N-シクロブチル-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[22];
N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[23];
N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[24];
3-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[25];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[26];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[27];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)

ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[28];
 N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[29];
 N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[30];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[31];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[32];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[33];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[34];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[35];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[36];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[37];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[38];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[39];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[40];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[41];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[42];
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[43];
 cis-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[44];
 (1s,4s)-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[45];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[46];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[47];
 N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[48];
 N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[49];
 N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[50];
 N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[51];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[52];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘ

- キシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[53];
cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[54];
trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[55];
cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[56];
trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[57];
cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[58];
trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[59];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[60];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[61];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[62];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[63];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[64];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[65];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[66];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[67];
N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[68];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[69];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[70];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[71];
(6-(2-(イソプロピルアミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[72];
(6-(2-(イソブチルアミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[73];
(6-(2-((2-フルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[74];
(6-(2-((2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[75];
ピロリジン-1-イル(6-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[76];
(R)-ピロリジン-1-イル(6-(2-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[77];
ピロリジン-1-イル(6-(2-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2

,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[78];

ピロリジン-1-イル(6-(2-((3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[79];

(6-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[80];

(R)-(6-(2-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[81];

(6-(2-((2-イソプロポキシエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[82];

(6-(2-(((1-メチルシクロプロピル)メチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[83];

ピロリジン-1-イル(6-(2-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[84];

(6-(2-(((1-フルオロシクロブチル)メチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[85];

(6-(2-(((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[86];

(6-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[87];

(S)-(6-(2-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[88];

(R)-(6-(2-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[89];

(6-(2-((2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[90];

(6-(2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[91];

ピロリジン-1-イル(6-(2-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[92];

(6-(2-(シクロブチルアミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[93];

(6-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[94];

(6-(2-((3,3-ジメチルシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[95];

(6-(2-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[96];

(6-(2-((cis-3-メトキシシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[97];

(6-(2-((trans-3-メトキシシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[98];

(6-(2-((trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[99];

および

(6-(2-((cis-3-エトキシシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[100]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

10

20

30

40

50

式Iの化合物が

(6-(2-((trans-3-エトキシシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[101];

(6-(2-((cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[102];

(6-(2-((trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[103];

(6-(2-((cis-3-アミノシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[104];

(6-(2-((trans-3-アミノシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[105];

(6-(2-((cis-3-(メチルアミノ)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[106];

(6-(2-((trans-3-(メチルアミノ)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[107];

(6-(2-((cis-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[108];

(6-(2-((trans-3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[109];

(6-(2-((cis-3-モルホリノシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[110];

(6-(2-((trans-3-モルホリノシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[111];

(6-(2-((cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[112];

(6-(2-((trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[113];

(6-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[114];

(6-(2-((cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[115];

(6-(2-(((1s,4s)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[116];

(6-(2-((cis-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[117];

(6-(2-((trans-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[118];

(6-(2-((cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[119];

(6-(2-((trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[120];

(6-(2-((cis-4-エトキシシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[121];

10

20

30

40

50

(6-(2-((trans-4-エトキシシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[122];

(6-(2-((cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[123];

(6-(2-((trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[124];

(6-(2-((cis-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[125];

(6-(2-((trans-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[126];

(6-(2-((cis-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[127];

(6-(2-((trans-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[128];

(6-(2-((cis-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[129];

(6-(2-((trans-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[130];

(6-(2-((cis-4-ホルホルノシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[131];

(6-(2-((trans-4-ホルホルノシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[132];

(6-(2-((cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[133];

(6-(2-((trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[134];

(6-(2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[135];

(6-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[136];

(6-(2-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[137];

ピロリジン-1-イル(6-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[138];

(6-(2-((6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[139];

(6-(2-((2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[140];

(6-(2-((2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[141];

(6-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[142];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリ

10

20

30

40

50

アジン-2-アミン[143];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[144];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[145];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[146];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[147];

(R)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[148];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[149];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[150];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[151];

(R)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[152];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[153];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[154];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[155];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[156];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[157];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[158];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[159];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[160];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[161];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[162];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[163];

N-シクロブチル-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[164];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[165];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[166];

3-((5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[167];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,

10

20

30

40

50

- 1-f)[1,2,4]トリアジン-2-アミン[168];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[169];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[170];
 N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[171];
 N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[172];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[173];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[174];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[175];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[176];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[177];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[178];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[179];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[180];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[181];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[182];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[183];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[184];
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[185];
 cis-4-((5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[186];
 (1s,4s)-4-((5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[187];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[188];
 5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[189];
 N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[190];
 N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[191];
 N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[192];
 N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロ

ロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[193];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[194];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[195];

cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサ-1,4-ジアミン[196];

trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサ-1,4-ジアミン[197];

cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン[198];

trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン[199]; および

cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン[200]

からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

式Iの化合物が

trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン[201];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[202];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[203];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[204];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[205];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[206];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[207];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[208];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[209];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[210];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[211];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[212];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[213];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[214];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[215];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2

10

20

30

40

50

- , 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[216];
 N-(2, 2-ジフルオロプロピル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[217];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[218];
 (R)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[219];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[220];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[221];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[222];
 (R)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[223];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[224];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[225];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[226];
 N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[227];
 N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[228];
 N-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[229];
 (S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[230];
 (R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[231];
 N-(2-シクロプロピル-2, 2-ジフルオロエチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[232];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[233];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[234];
 N-シクロブチル-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[235];
 N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[236];
 N-(3, 3-ジメチルシクロブチル)-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[237];
 3-((5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[238];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[239];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-アミン[240];
 5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル

-)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[241];
 N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[242];
 N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[243];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[244];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[245];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[246];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[247];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[248];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[249];
 cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[250];
 trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[251];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[252];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[253];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[254];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[255];
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[256];
 cis-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[257];
 (1s,4s)-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[258];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[259];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[260];
 N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[261];
 N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[262];
 N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[263];
 N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[264];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[265];
 5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロ

- ヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[266];
cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[267];
trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[268];
cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[269];
trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[270];
cis-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[271];
trans-N¹-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[272];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[273];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[274];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[275];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[276];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[277];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[278];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[279];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[280];
N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[281];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[282];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[283];
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[284];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[285];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[286];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[287];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2,2-ジフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[288];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[289];
(R)-5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[290];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)

ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[291];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[292];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[293];

(R)-5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[294];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[295];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[296];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[297];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[298];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[299]; および

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[300]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

式Iの化合物が

(S)-5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-シクロプロピルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[301];

(R)-5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-シクロプロピルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[302];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[303];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[304];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[305];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-シクロブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[306];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[307];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3-ジメチルシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[308];

3-((5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[309];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[310];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[311];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[312];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[313];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-エトキシシクロブチ

10

20

30

40

50

- ル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[314];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[315];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[316];
cis-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[317];
trans-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[318];
cis-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[319];
trans-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[320];
cis-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[321];
trans-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[322];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[323];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[324];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[325];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[326];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[327];
cis-4-((5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[328];
(1s,4s)-4-((5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[329];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[330];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[331];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[332];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[333];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[334];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[335];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[336];
5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[337];
cis-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[338];
trans-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]

- トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[339];
 cis-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[340];
 trans-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[341];
 cis-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[342];
 trans-N¹-(5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[343];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシ
 ル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[344];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[345];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1
 -イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[346];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[347];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピ
 ロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[348];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1
 -f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[349];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピ
 ロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[350];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ
 ル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[351];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘ
 プタン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[352];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-
 6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[353];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]
 ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[354];
 5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ
 ル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[355];
 N-イソプロピル-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,
 2,4]トリアジン-2-アミン[356];
 N-イソブチル-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,
 4]トリアジン-2-アミン[357];
 N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)
 ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[358];
 N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロ
 ロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[359];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピ
 ロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[360];
 (R)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロ
 パン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[361];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)
 ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[362];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメ
 チルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[363];
 N-(2-メトキシエチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-

f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[364];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[365];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[366];

N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[367];

5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[368];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[369];

N-(3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[370];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[371];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[372];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[373];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[374];

5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[375];

5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[376];

N-シクロブチル-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[377];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[378];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[379];

1-メチル-3-((5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[380];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[381];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[382];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[383];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[384];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[385];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[386];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[387];

cis-N¹-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[388];

trans-N¹-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]

10

20

30

40

50

トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[389];
 cis-N¹-メチル-N³-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f]
 [1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[390];
 trans-N¹-メチル-N³-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-
 f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[391];
 cis-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f]
 [1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[392];
 trans-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロ
 ロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[393];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[394];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブ
 チル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[395];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1
 -イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[396];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[397];
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[398];
 cis-4-((5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[399]; および
 (1s,4s)-1-メチル-4-((5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-
 f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[400]
 からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学
 的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項12】

式Iの化合物が

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[401];
 N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-
 イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[402];
 N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリ
 ミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[403];
 N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[404];
 N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[405];
 N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-
 イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[406];
 N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリ
 ミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[407];
 N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[408];
 cis-N¹-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[409];
 trans-N¹-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[410];
 cis-N¹-メチル-N⁴-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f]
 [1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[411];
 trans-N¹-メチル-N⁴-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1

- f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[412];
 cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[413];
 trans-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[414];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[415];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[416];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[417];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[418];
 N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[419];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[420];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[421];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[422];
 N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[423];
 5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[424];
 N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[425];
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[426];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[427];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[428];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[429];
 N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[430];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[431];
 (R)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[432];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[433];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[434];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[435];
 (R)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[436];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロ

- ロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[437];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[438];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[439];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[440];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[441];
 N-(シクロプロピルメチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[442];
 (S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[443];
 (R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[444];
 N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[445];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[446];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[447];
 N-シクロブチル-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[448];
 N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[449];
 N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[450];
 3-((5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[451];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[452];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[453];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[454];
 N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[455];
 N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[456];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[457];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[458];
 cis-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[459];
 trans-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[460];
 cis-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[461];
 trans-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]

- トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[462];
 cis-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[463];
 trans-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[464];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[465];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブ
 チル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[466];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1
 -イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[467];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[468];
 N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[469];
 cis-4-((5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[470];
 (1s,4s)-4-((5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
)トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[471];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[472];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキ
 シル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[473];
 N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリ
 ミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[474];
 N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[475];
 N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル
)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[476];
 N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-
 イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[477];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シ
 クロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[478];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ
)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[479];
 cis-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[480];
 trans-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[481];
 cis-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[482];
 trans-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[483];
 cis-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[484];
 trans-N¹-(5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]
 トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[485];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシ
 ル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[486];
 5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘ

キシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[487];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[488];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[489];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[490];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[491];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[492];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[493];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[494];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[495];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[496];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[497];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[498];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[499]; および

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[500]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

式Iの化合物が

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[501];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[502];

(R)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[503];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[504];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[505];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[506];

(R)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[507];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[508];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-((

10

20

30

40

50

- 1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[509];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[510];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[511];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[512];
N-(シクロプロピルメチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[513];
(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[514];
(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[515];
N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[516];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[517];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[518];
N-シクロブチル-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[519];
N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[520];
N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[521];
3-((5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[522];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[523];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[524];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[525];
N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[526];
N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[527];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[528];
5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[529];
cis-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[530];

trans-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[531];

cis-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[532];

trans-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[533];

cis-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[534];

trans-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[535];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[536];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[537];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[538];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[539];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[540];

cis-4-((5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[541];

(1s,4s)-4-((5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[542];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[543];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[544];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[545];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[546];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[547];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[548];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[549];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-ア

10

20

30

40

50

ミン[550];

cis-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[551];

trans-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[552];

cis-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[553];

trans-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[554];

cis-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[555];

trans-N¹-(5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[556];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[557];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[558];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[559];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[560];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[561];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[562];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[563];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[564];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[565];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[566];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[567];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[568];

N-イソプロピル-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[569];

N-イソブチル-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[570];

10

20

30

40

50

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[571];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[572];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[573];

(R)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[574];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[575];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[576];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[577];

(R)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[578];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[579];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[580];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[581];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[582];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[583];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[584];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[585];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[586];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[587];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[588];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[589];

N-シクロブチル-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[590];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[591];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[592];

3-((5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[593];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[594];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-

10

20

30

40

50

メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[595];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[596];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[597];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[598];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[599]; および

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[600] からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

式Iの化合物が

cis-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[601];

trans-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[602];

cis-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[603];

trans-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[604];

cis-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[605];

trans-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[606];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[607];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[608];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[609];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[610];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[611];

cis-4-((5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[612];

(1s,4s)-4-((5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[613];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[614];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-

10

20

30

40

50

メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[615];
N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[616];
N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[617];
N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[618];
N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[619];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[620];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[621];
cis-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[622];
trans-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[623];
cis-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[624];
trans-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[625];
cis-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[626];
trans-N¹-(5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[627];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[628];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[629];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[630];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[631];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[632];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[633];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[634];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[635];
N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[636];
5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[637];

10

20

30

40

50

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[638];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[639];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[640];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[641];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[642];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2,2-ジフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[643];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[644];

(R)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[645];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[646];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[647];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[648];

(R)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[649];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[650];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[651];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[652];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[653];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[654];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[655];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[656];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[657];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[658];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[659];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-

10

20

30

40

50

(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[660];
N-シクロブチル-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[661];
N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[662];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3-ジメチルシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[663];
3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[664];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[665];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[666];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[667];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[668];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[669];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[670];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[671];
cis-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[672];
trans-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[673];
cis-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[674];
trans-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[675];
cis-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[676];
trans-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[677];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[678];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[679];
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[680];

10

20

30

40

50

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[681];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[682];

cis-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[683];

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[684];

10

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[685];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[686];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[687];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[688];

20

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[689];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[690];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[691];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[692];

30

cis-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[693];

trans-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[694];

cis-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[695];

trans-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[696];

40

cis-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[697];

trans-N¹-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[698];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[699];
および

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(

50

trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[700]からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

式Iの化合物が

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[701];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[702];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[703];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[704];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[705];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[706];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[707];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[708];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[709];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[710];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[711];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[712];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[713];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2,2-ジフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[714];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[715];

(R)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[716];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[717];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[718];

10

20

30

40

50

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[719];

(R)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[720];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[721];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[722];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[723];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[724];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[725];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[726];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[727];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[728];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[729];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[730];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[731];

N-シクロブチル-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[732];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[733];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3-ジメチルシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[734];

3-((5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[735];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[736];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[737];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-

10

20

30

40

50

アミン[738];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[739];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[740];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[741];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[742];

cis-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[743];

trans-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[744];

cis-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[745];

trans-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[746];

cis-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[747];

trans-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[748];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[749];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[750];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[751];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[752];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[753];

cis-4-((5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[754];

(1s,4s)-4-((5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピ

10

20

30

40

50

リジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[755];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[756];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[757];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[758];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[759];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[760];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[761];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[762];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[763];

cis-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[764];

trans-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[765];

cis-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[766];

trans-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[767];

cis-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[768];

trans-N¹-(5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[769];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[770];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[771];

10

20

30

40

50

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[772];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[773];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[774];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[775];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[776];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[777];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[778];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[779];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[780];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[781];

N-イソプロピル-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[782];

N-イソブチル-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[783];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[784];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[785];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[786];

(R)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[787];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[788];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[789];

N-(2-メトキシエチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[790];

10

20

30

40

50

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[791];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[792];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[793];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[794];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[795];

N-((3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[796];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[797];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[798];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[799]; および

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[800]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

式Iの化合物が

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキシタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[801];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[802];

N-シクロブチル-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[803];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[804];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[805];

1-メチル-3-((5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[806];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

10

20

30

40

50

-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[807];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[808];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[809];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[810];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[811];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[812];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[813];

cis-N¹-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[814];

trans-N¹-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[815];

cis-N¹-メチル-N³-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[816];

trans-N¹-メチル-N³-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[817];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[818];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[819];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[820];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[821];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[822];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[823];

10

20

30

40

50

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[824];

cis-4-((5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[825];

(1s,4s)-1-メチル-4-((5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[826];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[827];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[828];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[829];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[830];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[831];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[832];

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[833];

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[834];

cis-N¹-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[835];

trans-N¹-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[836];

cis-N¹-メチル-N⁴-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[837];

trans-N¹-メチル-N⁴-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[838];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[839];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘ

10

20

30

40

50

キサン-1,4-ジアミン[840];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[841];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[842];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[843];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[844];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[845];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[846];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[847];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[848];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[849];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[850];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[851];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[852];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[853];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[854];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[855];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[856];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[857];

(R)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[858];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[859];

10

20

30

40

50

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[860];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[861];

(R)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[862];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[863];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[864];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[865];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[866];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[867];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[868];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[869];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[870];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[871];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[872];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[873];

N-シクロブチル-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[874];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[875];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3-ジメチルシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[876];

3-((5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[877];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[878];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[879];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[880];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[881];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-エトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[882];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[883];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[884];

10

20

30

40

50

cis-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[885];

trans-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[886];

cis-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[887];

trans-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[888];

cis-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[889];

trans-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[890];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[891];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[892];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[893];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[894];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[895];

cis-4-((5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[896];

(1s,4s)-4-((5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[897];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[898];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[899]; および

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[900]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

式Iの化合物が

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[901];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[902];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[903];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[904];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[905];

cis-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[906];

trans-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[907];

cis-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[908];
trans-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[909];
cis-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[910];
trans-N¹-(5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[911];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[912];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[913];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[914];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[915];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[916];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[917];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[918];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[919];
N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[920];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[921];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[922];
5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[923];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[924];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[925];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[926];
N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[927];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[928];
(R)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[929];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[930];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[931];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[932];

10

20

30

40

50

(R)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[933];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[934];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[935];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[936];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[937];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[938];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[939];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[940];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[941];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[942];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[943];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[944];

N-シクロブチル-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[945];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[946];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[947];

3-((5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[948];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[949];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[950];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[951];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[952];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[953];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[954];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[955];

cis-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[956];

trans-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[957];

10

20

30

40

50

cis-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[958];
trans-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[959];
cis-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[960];
trans-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[961];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[962];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[963];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[964];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[965];
N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[966];
cis-4-((5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[967];
(1s,4s)-4-((5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[968];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[969];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[970];
N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[971];
N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[972];
N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[973];
N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[974];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[975];
5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[976];
cis-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[977];
trans-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[978];
cis-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[979];
trans-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[980];
cis-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[981];
trans-N¹-(5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[982];

10

20

30

40

50

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[983];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[984];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[985];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[986];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルアゼチン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[987];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[988];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[989];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[990];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[991];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[992];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[993];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[994];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[995];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[996];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[997];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[998];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[999]; および

(R)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1000]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

式Iの化合物が

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1001];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1002];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1003];

(R)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(

10

20

30

40

50

- 1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1004];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1005];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1006];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1007];
 N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1008];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1009];
 N-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1010];
 (S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1011];
 (R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1012];
 N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1013];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1014];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1015];
 N-シクロブチル-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1016];
 N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1017];
 N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1018];
 3-((5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1019];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1020];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1021];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1022];
 N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1023];
 N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1024];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1025];
 5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1026];

1026];

cis-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1027];

trans-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1028];

cis-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1029];

trans-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1030];

cis-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1031];

trans-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1032];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1033];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1034];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1035];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1036];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1037];

cis-4-((5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1038];

(1s,4s)-4-((5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1039];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1040];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1041];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1042];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1043];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1044];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1045];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1

10

20

30

40

50

046];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1047];

cis-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1048];

trans-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1049];

cis-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1050];

trans-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1051];

cis-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1052];

trans-N¹-(5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1053];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1054];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1055];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1056];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1057];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1058];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1059];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1060];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1061];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1062];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1063];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1064];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1065];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1066];

10

20

30

40

50

- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1067];
- N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1068];
- N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1069];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1070];
- (R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1071]; 10
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1072];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1073];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1074];
- (R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1075]; 20
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1076];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1077];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1078];
- N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1079];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1080]; 30
- N-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1081];
- (S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1082];
- (R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1083];
- N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1084]; 40
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1085];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1086];
- N-シクロブチル-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1087];
- N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1088]; 50

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1089];

3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1090];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1091];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1092];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1093];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1094];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1095];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1096];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1097];

cis-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1098];

trans-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1099];
および

cis-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1100]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

式Iの化合物が

trans-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1101];

cis-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1102];

trans-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1103];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1104];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1105];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(4-メチルペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1106];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1107];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1108];

cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1109];

(1s,4s)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1110];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1111];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1112];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1113];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1114];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1115];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1116];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1117];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1118];

cis-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1119];

trans-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1120];

cis-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1121];

trans-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1122];

cis-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1123];

trans-N¹-(5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1124];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1125];

10

20

30

40

50

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-ホルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1126];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1127];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1128];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1129];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1130];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1131];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1132];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1133];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1134];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1135];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1136];

N-イソプロピル-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1137];

N-イソブチル-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1138];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1139];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1140];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1141];

(R)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1142];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1143];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1144];

N-(2-メトキシエチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1145];

(R)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1146];

10

20

30

40

50

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1147];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1148];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((1-トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1149];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1150];

N-((3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1151];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1152];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1153];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1154];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1155];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキシタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1156];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1157];

N-シクロブチル-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1158];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1159];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1160];

3-((5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1161];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1162];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1163];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1164];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1165];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1166];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1167];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1168];

cis-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)

10

20

30

40

50

- ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1169];
trans-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1170];
cis-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1171];
trans-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1172];
cis-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1173];
trans-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1174];
5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1175];
5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1176];
5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1177];
5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1178];
N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1179];
cis-4-((5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1180];
(1s,4s)-4-((5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1181];
N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1182];
N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1183];
N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1184];
N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1185];
N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1186];
N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1187];
N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1188];
N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メ

チル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1189];

cis-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1190];

trans-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1191];

cis-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1192];

trans-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1193];

cis-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1194];

trans-N¹-(5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1195];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1196];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1197];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1198];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1199]; および

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1200]

からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

式Iの化合物が

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1201];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1202];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1203];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1204];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1205];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1206];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1207];

N-イソプロピル-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1208];

N-イソブチル-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1209];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1210];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1211];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1212];

(R)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1213];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1214];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1215];

N-(2-メトキシエチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1216];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1217];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1218];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1219];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1220];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1221];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1222];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1223];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1224];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1225];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1226];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1227];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1228];

N-シクロブチル-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1229];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1230];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1231];

1-メチル-3-((5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1232];

10

20

30

40

50

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1233];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1234];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1235];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1236];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1237];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1238];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1239];

cis-N¹-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1240];

trans-N¹-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1241];

cis-N¹-メチル-N³-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1242];

trans-N¹-メチル-N³-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1243];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1244];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1245];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1246];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1247];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1248];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1249];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1250];

cis-4-((5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1251];

(1s,4s)-1-メチル-4-((5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1252];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1253];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1254];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1255];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1256];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1257];

10

20

30

40

50

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1258];

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1259];

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1260];

cis-N¹-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1261];

trans-N¹-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1262];

cis-N¹-メチル-N⁴-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1263];

trans-N¹-メチル-N⁴-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1264];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1265];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1266];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1267];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1268];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1269];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1270];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1271];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1272];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1273];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1274];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1275];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1276];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1277];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1278];

N-イソプロピル-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1279];

N-イソブチル-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1280];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1281];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1282];

10

20

30

40

50

5-(キノリン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1283];

(R)-5-(キノリン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1284];

5-(キノリン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1285];

5-(キノリン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1286];

N-(2-メトキシエチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1287];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1288];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1289];

N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1290];

5-(キノリン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1291];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1292];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1293];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1294];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1295];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1296];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1297];

N-(オキセタン-3-イルメチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1298];

5-(キノリン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1299]; および

N-シクロブチル-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1300]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

式Iの化合物が

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1301];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1302];

1-メチル-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1303];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1304];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1305];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1306];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1307];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1308];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1309];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1310];

cis-N¹-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1311];

trans-N¹-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1312];

cis-N¹-メチル-N³-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1313];

trans-N¹-メチル-N³-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1314];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1315];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1316];

N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1317];

N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1318];

N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1319];

N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1320];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1321];

cis-4-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1322];

(1s,4s)-1-メチル-4-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1323];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1324];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1325];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1326];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1327];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1328];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1329];

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1330];

10

20

30

40

50

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1331];

cis-N¹-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1332];

trans-N¹-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1333];

cis-N¹-メチル-N⁴-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1334];

trans-N¹-メチル-N⁴-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1335];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1336];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1337];

N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1338];

N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1339];

N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1340];

N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1341];

N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1342];

N-(オキセタン-3-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1343];

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1344];

5-(キノリン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1345];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1346];

5-(キノリン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1347];

N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1348];

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1349];

N-イソプロピル-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1350];

N-イソブチル-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1351];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1352];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1353];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1354];

(R)-5-(キノキサリン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1355];

10

20

30

40

50

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1356];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1357];

N-(2-メトキシエチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1358];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1359];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1360];

N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1361];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1362];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1363];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1364];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1365];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1366];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1367];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1368];

N-(オキセタン-3-イルメチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1369];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1370];

N-シクロブチル-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1371];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1372];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1373];

1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1374];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1375];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1376];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1377];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1378];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1379];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1380];

10

20

30

40

50

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1381];

cis-N¹-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1382];

trans-N¹-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1383];

cis-N¹-メチル-N³-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1384];

trans-N¹-メチル-N³-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1385];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1386];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1387];

N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1388];

N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1389];

N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1390];

N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1391];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1392];

cis-4-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1393];

(1s,4s)-1-メチル-4-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1394];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1395];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1396];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1397];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1398];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1399]; および

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1400]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

式Iの化合物が

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1401];

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1402];

cis-N¹-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1403];

trans-N¹-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1404];

cis-N¹-メチル-N⁴-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1405];

trans-N¹-メチル-N⁴-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1406];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1407];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1408];

N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1409];

N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1410];

N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1411];

N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1412];

N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1413];

N-(オキセタン-3-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1414];

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1415];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1416];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1417];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1418];

N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1419];

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1420];

N-イソプロピル-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1421];

N-イソブチル-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1422];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1423];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1424];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1425];

(R)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1426];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1427];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1428];

10

20

30

40

50

N-(2-メトキシエチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1429];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1430];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1431];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1432];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1433];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1434];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1435];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1436];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1437];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1438];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1439];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1440];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1441];

N-シクロブチル-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1442];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1443];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1444];

3-((5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1445];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1446];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1447];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1448];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1449];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1450];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1451];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1452];

cis-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1453];

10

20

30

40

50

trans-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1454];

cis-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1455];

trans-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1456];

cis-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1457];

trans-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1458];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1459];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1460];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1461];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1462];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1463];

cis-4-((5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1464];

(1s,4s)-4-((5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1465];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1466];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1467];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1468];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1469];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1470];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1471];

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1472];

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1473];

cis-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1474];

trans-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1475];

cis-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1476];

trans-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1477];

cis-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1478];

10

20

30

40

50

trans-N¹-(5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1479];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1480];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1481];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1482];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1483];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1484];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1485];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1486];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1487];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1488];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1489];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1490];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1491];

N-イソプロピル-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1492];

N-イソブチル-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1493];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1494];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1495];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1496];

(R)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1497];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1498];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1499]; および

N-(2-メトキシエチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1500]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

式Iの化合物が

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1501];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1502];

N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1503];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1504];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1505];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1506];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1507];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1508];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1509];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1510];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1511];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1512];

N-シクロブチル-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1513];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1514];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1515];

3-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1516];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1517];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1518];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1519];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1520];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1521];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1522];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1523];

cis-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1524];

trans-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1525];

cis-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1526];

10

20

30

40

50

trans-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1527];
cis-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1528];
trans-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1529];
N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1530];
N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1531];
N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1532];
N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1533];
N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1534];
cis-4-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1535];
(1s,4s)-4-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1536];
N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1537];
N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1538];
N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1539];
N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1540];
N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1541];
N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1542];
N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1543];
N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1544];
cis-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1545];
trans-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1546];
cis-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1547];
trans-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1548];
cis-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1549];
trans-N¹-(5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1550];
N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1551];

10

20

30

40

50

N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1552];

N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1553];

N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1554];

N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1555];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1556];

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1557];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1558];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1559];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1560];

N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1561];

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1562];

N-イソプロピル-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1563];

N-イソブチル-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1564];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1565];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1566];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1567];

(R)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1568];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1569];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1570];

N-(2-メトキシエチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1571];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1572];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1573];

N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1574];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミンとメタン(1:1)の化合物[1575];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1576];

10

20

30

40

50

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1577];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1578];

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1579];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1580];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1581];

N-(オキセタン-3-イルメチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1582];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1583];

N-シクロブチル-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1584];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1585];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1586];

1-メチル-3-((5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1587];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1588];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1589];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1590];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1591];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1592];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1593];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1594];

cis-N¹-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1595];

trans-N¹-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1596];

cis-N¹-メチル-N³-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1597];

trans-N¹-メチル-N³-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1598];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1599]; および

trans-N¹,N¹-ジメチル-N³-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1600]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 24】

式Iの化合物が

N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1601];

N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1602];

N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1603];

N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1604];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1605];

cis-4-((5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1606];

(1s,4s)-1-メチル-4-((5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1607];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1608];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1609];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1610];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1611];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1612];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1613];

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1614];

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1615];

cis-N¹-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1616];

trans-N¹-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1617];

cis-N¹-メチル-N⁴-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1618];

trans-N¹-メチル-N⁴-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1619];

cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1620];

trans-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1621];

N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1622];

N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1623];

N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1624];

N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1625];

N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1626];

N-(オキセタン-3-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1627];

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1628];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1629];

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1630];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1631];

N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1632];

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1633];

N-イソプロピル-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1634];

N-イソブチル-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1635];

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1636];

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1637];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1638];

(R)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1639];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1640];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1641];

N-(2-メトキシエチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1642];

(R)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1643];

N-(2-イソプロポキシエチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1644];

N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1645];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1646];

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1647];

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1648];

N-(シクロプロピルメチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1649];

10

20

30

40

50

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1650];

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1651];

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1652];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1653];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1654];

N-シクロブチル-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1655];

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1656];

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1657];

3-((5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1658];

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1659];

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1660];

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1661];

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1662];

N-(trans-3-エトキシシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1663];

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1664];

N-(trans-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1665];

cis-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1666];

trans-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロブタン-1,3-ジアミン[1667];

cis-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1668];

trans-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1669];

cis-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1670];

trans-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N³,N³-ジメチルシクロブタン-1,3-ジアミン[1671];

N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1672];

N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1673];

N-(cis-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1674];

10

20

30

40

50

N-(trans-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロブチル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1675];

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1676];

cis-4-((5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1677];

(1s,4s)-4-((5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1678];

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1679];

N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1680];

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1681];

N-(trans-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1682];

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1683];

N-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1684];

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1685];

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1686];

cis-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1687];

trans-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン[1688];

cis-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1689];

trans-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1690];

cis-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1691];

trans-N¹-(5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N⁴,N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン[1692];

N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1693];

N-(trans-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1694];

N-(cis-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1695];

N-(trans-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1696];

N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1697];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1698];

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1699]; および

10

20

30

40

50

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1700]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

式Iの化合物が

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1701];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1702];

N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1703];

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1704];

cis-3-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1705];

(6-(2-((cis-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1706];

cis-3-((5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1707];

cis-3-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1708];

cis-3-((5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1709];

cis-3-((5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1710];

cis-3-((5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1711];

cis-3-((5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1712];

cis-3-((5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1713];

cis-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1714];

cis-3-((5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1715];

cis-3-((5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1716];

cis-3-((5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1717];

cis-3-((5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1718];

cis-3-((5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1719];

cis-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1720];

cis-3-((5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1721];

cis-3-((5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1722];

cis-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1723];

cis-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1724];

cis-3-((5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1725];

cis-3-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1726];

cis-3-((5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1727];

cis-3-((5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1728];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1729];

(6-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1730];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1731];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1732];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1733];

5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1734];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1735];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1736];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1737];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1738];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1739];

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1740];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1741];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1742];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1743];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1744];

10

20

30

40

50

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1745];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1746];

5-(キノリン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1747];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1748];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1749];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1750];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1751];

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1752];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1753];

(6-(2-((2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1754];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1755];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1756];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1757];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1758];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1759];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1760];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1761];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1762];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1763];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1764];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1765];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1766];

10

20

30

40

50

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1767];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1768];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1769];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1770];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1771];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1772];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1773];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1774];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1775];

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1776];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1777];

ピロリジン-1-イル(6-(2-((cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノン[1778];

5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1779];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1780];

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1781];

5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1782];

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1783];

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1784];

5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1785];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1786];

5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1787];

10

20

30

40

50

5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1788];

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1789];

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1790];

5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1791];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1792];

5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1793];

5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1794];

5-(キノリン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1795];

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1796];

5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1797];

5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1798];

5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1799]; および

5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1800]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

式Iの化合物が

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-イソプロピル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1801];

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1802];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1803];

cis-3-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1804];

(6-(2-((cis-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1805];

cis-3-((5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1806];

cis-3-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1807];

- cis-3-((5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1808];
- cis-1-メチル-3-((5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1809];
- cis-3-((5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1810];
- cis-3-((5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1811];
- cis-3-((5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1812];
- cis-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1813];
- cis-3-((5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1814];
- cis-1-メチル-3-((5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1815];
- cis-3-((5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1816];
- cis-3-((5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1817];
- cis-3-((5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1818];
- cis-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1819];
- cis-3-((5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1820];
- cis-1-メチル-3-((5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1821];
- cis-1-メチル-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1822];
- cis-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1823];
- cis-3-((5-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1824];
- cis-3-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1825];
- cis-1-メチル-3-((5-(ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール[1826];
- cis-3-((5-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1827];
- trans-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1828];
- cis-4-((5-(3-イソブチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2

, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1829];
 (R)-2-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール[1830];
 (R)-1-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール[1831];
 (S)-1-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール[1832];
 1-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール[1833];
 (cis-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)メタノール[1834];
 trans-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール[1835];
 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1836];
 (cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール[1837];
 N-(cis-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1838];
 2-((cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタン-1-オール[1839];
 trans-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1840];
 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1841];
 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(モルホリノメチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1842];
 エチル cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート[1843];
 N-(trans-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド[1844];
 cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド[1845];
 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1846];
 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[

10

20

30

40

50

1847];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1848];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1849];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1850];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1851];

2-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール[1852];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1853];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1854];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1855];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1856];

1-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン[1857];

1-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン[1858];

1-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン[1859];

シクロプロピル((4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン[1860];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1861];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1862];

(R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1863];

(S)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)

10

20

30

40

50

- N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1864];
- (3R,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール[1865];
- (3S,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール[1866];
- 5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4R)-3-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1867];
- cis-1-メチル-4-((5-(2-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1868];
- 3-(5-(2-((cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル[1869];
- 1-(5-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-オール[1870];
- 2-メチル-1-(2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール[1871];
- 2-(5-(2-((cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド[1872];
- 5-(3-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1873];
- N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(2-メチル-3-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1874];
- cis-1-メチル-4-((5-(2-メチル-3-(オキセタン-3-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1875];
- 5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1876];
- N-(cis-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1877];
- 2-((cis-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタン-1-オール[1878];
- trans-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1879];
- 5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1880];
- 5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(

10

20

30

40

50

1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1881];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1882];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1883];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1884];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1885];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1886];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1887];

1-(4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン[1888];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1889];

trans-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1890];

trans-1-メチル-4-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール[1891];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1892];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1893];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1894];

trans-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド[1895];

アゼチジン-1-イル(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノン[1896];

(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1897];

N-(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド[1898];

10

20

30

40

50

1-(7-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン[1899]; および

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3R,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1900]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項27】

式Iの化合物が

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1901];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3R,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1902];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1903];

(S)-1-(3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン[1904];

(R)-1-(3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン[1905];

(3S,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロフラン-3-オール[1906];

(3R,4S)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロフラン-3-オール[1907];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4R)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1908];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3R,4S)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1909];

1-(4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン[1910];

(S)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン[1911];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1912];

N-((1R,5S,6r)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1913];

N-((1R,5S,6s)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-5-(3-(2,2-ジフルオロ

10

20

30

40

50

エチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1914];

(R)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1-((5-(1-フルオロエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1915];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1916];

(S)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン[1917];

(R)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン[1918];

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1919];

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1920];

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N,1-トリメチルシクロブタン-1-カルボキサミド[1921];

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N,1-トリメチルシクロブタン-1-カルボキサミド[1922];

((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1923];

((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1924];

1-(2-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン[1925];

1-((3aR,5s,6aS)-5-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタン-1-オン[1926];

1-((3aR,5r,6aS)-5-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタン-1-オン[1927];

1-(7-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン[1928];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1929];

N-((1s,3s)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1930];

N-((1r,3r)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリ

10

20

30

40

50

ジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1931];

N-((1s,3s)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)プロピオンアミド[1932];

N-((1r,3r)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)プロピオンアミド[1933];

(1s,3s)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N,1-トリメチルシクロブタン-1-カルボキサミド[1934];

(1r,3r)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N,1-トリメチルシクロブタン-1-カルボキサミド[1935];

((1s,3s)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1936];

((1r,3r)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1937];

1-((1s,3s)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)ピロリジン-2-オン[1938];

1-((1r,3r)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)ピロリジン-2-オン[1939];

1-((3S,4R)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン[1940];

1-((3R,4S)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン[1941];

1-((3R,4R)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン[1942];

1-((3S,4S)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン[1943];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1944];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1945];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4R)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1946];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1947];

10

20

30

40

50

N-((1s,4s)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキシル)アセトアミド[1948];

N-((1r,4r)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキシル)アセトアミド[1949];

(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)((1s,4s)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノン[1950];

1-((3S,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタン-1-オン[1951];

1-((3R,4S)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタン-1-オン[1952];

(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン[1953];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1954];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1955];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1956];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4S)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1957];

1-(2-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン[1958];

1-((3aR,5s,6aS)-5-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタン-1-オン[1959];

1-((3aR,5r,6aS)-5-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタン-1-オン[1960];

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1961];

N-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1962];

N-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1963];

(1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N,1-トリメチルシクロブ

10

20

30

40

50

タン-1-カルボキサミド[1964];

(1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N,1-トリメチルシクロブタン-1-カルボキサミド[1965];

((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1966];

((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)(ピロリジン-1-イル)メタノン[1967];

1-((1s,3s)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)ピロリジン-2-オン[1968];

1-((1r,3r)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)ピロリジン-2-オン[1969];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1970];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1971];

N-((1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキシル)アセトアミド[1972];

N-((1r,4r)-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキシル)アセトアミド[1973];

(1s,4s)-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール[1974];

1-(2-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エタン-1-オン[1975];

1-((3aR,5s,6aS)-5-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタン-1-オン[1976];

1-((3aR,5r,6aS)-5-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)エタン-1-オン[1977];

1-(7-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン[1978];

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン[1979];

N-((1r,3r)-1-メチル-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド[1980];

N-((1r,3r)-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド[1981];

10

20

30

40

50

N-(cis-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド[1982];

N-(trans-1-メチル-3-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド[1983];

N-(cis-1-メチル-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド[1984];

2-メトキシ-N-(trans-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド[1985]

からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項28】

治療有効量の請求項1～27のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項29】

患者において神経障害、糖尿病、およびがんからなる群より選択される障害または疾患を処置する方法であって、該患者に治療有効量の請求項1～27のいずれか一項記載の化合物、もしくは薬学的に許容される塩、または請求項28記載の薬学的組成物を投与する段階を含む、方法。

20

【請求項30】

前記障害または疾患ががんである、請求項29記載の方法。

【請求項31】

前記障害または疾患が糖尿病である、請求項29記載の方法。

【請求項32】

前記障害または疾患が神経障害である、請求項29記載の方法。

【請求項33】

がんが脳腫瘍、膠芽腫、卵巣がん、乳がん、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、膵がん、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、および慢性骨髄性白血病からなる群より選択される、請求項29～30のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項34】

前記障害または疾患が神経障害であり、該神経障害がアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、CDKL5欠損障害、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症-17(FTDP-17)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、脳卒中、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒病、球状グリア性タウオパチー、原発性年齢関連タウオパチー、神経原線維変化型認知症、慢性外傷性脳症(CTE)、タウ封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-タウ)、および加齢関連タウアストログリオパチーからなる群より選択される、請求項29および32のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項35】

前記障害または疾患がアルツハイマー病である、請求項29、32、および34のいずれか一項記載の方法。

【請求項36】

患者がヒトである、請求項29～35のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2021年10月12日出願の米国仮出願第63/254,733号、および2022年6月

50

1日出願の米国仮出願第63/347,757号の恩典を主張するものであり、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本開示は、二重特異性チロシンリン酸化調節1Aキナーゼ阻害剤、およびそれを含む組成物に関する。より具体的には、DYRK1Aの異常発現および/または異常活性を特徴とする障害(例えばがん、ダウン症候群、アルツハイマー病、糖尿病、ウイルス感染症、および変形性関節症)の処置における、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物またはその塩もしくは類似体の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ(DYRK1A、1B、2~4)は、真核生物キノームのCMGC群内のタンパク質キナーゼのファミリーを含む。これらのタンパク質キナーゼは、細胞内シグナル伝達、mRNAスプライシング、クロマチン転写、DNA損傷修復、細胞生存、細胞周期制御、分化、ホモシステイン/メチオニン/葉酸調節、体温調節、エンドサイトーシス、神経細胞発生、シナプス可塑性などを含む、複数の細胞機能に関与している。これらのキナーゼのうち一部、特にDYRK1Aの異常発現および/または異常活性が多く、ヒト神経系疾患、例えば、ダウン症候群に関連する認知障害、アルツハイマー病、および関連疾患、タウオパチー、認知症、ピック病、パーキンソン病、および他の神経変性疾患、Phelan-McDermid症候群、自閉症、ならびにCDKL5欠損障害に見られる。DYRKは糖尿病、葉酸/メチオニンの異常代謝、変形性関節症、いくつかの固形がん(膠芽腫、乳がん、および膵がん)ならびに白血病(急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病)、ウイルス感染症(インフルエンザ、HIV-1、HCMV、HCV、CMV、HPV)、ならびに、単細胞寄生虫(リーシュマニア、トリパノソーマ、プラスモジウム)によって引き起こされる感染症にも関与している(International Journal of Molecular Sciences (2021), 22(11), 6047 (非特許文献1))。DYRK1Aは、乾癬の進行中に角化、細胞過剰増殖、異常分化、および炎症性浸潤をもたらす決定的に重要な因子であるEGFRの決定的に重要な安定化因子(Cell Death & Disease (2019), 10, 282 (非特許文献2))としても同定されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】 International Journal of Molecular Sciences (2021), 22(11), 6047

【非特許文献2】 Cell Death & Disease (2019), 10, 282

【発明の概要】

【0005】

概要

本開示は、細胞と、DYRK1A活性に拮抗するために、例えば頭頸部扁平上皮癌、管腔/HER2乳がんの増殖の減少(Cell (2016), 164(1-2), 293-309)、または膵臓腺癌の増殖の減少、ならびに膠芽腫の自己複製能力の低下、および卵巣がんスフェロイド細胞の生存能の低下(Molecular Cancer Research (2017), 15(4), 371-381)のために十分な量のピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物などの剤とを接触させることを包含する、方法および試薬を提供する。

【0006】

本開示はまた、細胞と、DYRK1A活性に拮抗するために、例えばi) 出生前および出生後早期の脳発生を正常化するために; ii) 青年および成人における認知機能を改善するために; ならびに/またはiii) アルツハイマー型神経変性を減弱させるために十分な量のピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物などの剤とを接触させることを包含する、方法お

10

20

30

40

50

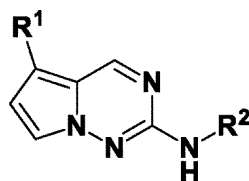
よび試薬を提供する。

【0007】

本明細書に開示されるいくつかの態様は、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンコアを含むDYRK1A阻害剤を含む。本明細書に開示される他の態様は、これらの化合物を使用する薬学的組成物および処置方法を含む。

【0008】

本明細書に開示される一態様は、式Iの構造を有する化合物:



I

10

またはその薬学的に許容される塩を含み、
式中、

R^1 は、1~10個の R^3 で置換されていてもよいヘテロアリールであり;

R^2 は非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 3$ アルキレン) $_pOR^4$ 、1~10個の R^5 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1~10個の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリール、および1~12個の R^7 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく;

20

各 R^3 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^8$ 、1~10個の R^9 で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、1~12個の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、-C(=O)N(R^{11}) $_2$ 、および-C(=O) R^{12} からなる群より選択され、ここで-($C_1\sim 5$ アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく;

30

各 R^4 は独立して非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 R^5 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択され;

各 R^6 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択され;

各 R^7 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-N(R^{13}) $_2$ 、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^{14}$ 、および1~10個の R^{15} で置換されていてもよい-ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで-($C_1\sim 5$ アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく;

40

各 R^8 は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 R^9 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 R^{10} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択

50

され;

各 R^{11} は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1~12個の R^{16} で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリル、1~10個の R^{17} で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1~10個の R^{18} で置換されていてもよい-ヘテロアリアルからなる群より選択され、ここで-($C_1\sim 5$ アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく;

各 R^{12} は、1~10個の R^{17} で置換されていてもよい-ヘテロシクリルであり;

各 R^{13} は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

10

各 R^{14} は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 R^{15} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 R^{16} は独立してハロゲン化物、-OMe、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 R^{17} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

20

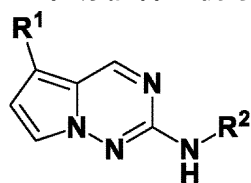
各 R^{18} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 p は独立して0または1であり;

ここで各H原子は独立して $^2H(D)$ (重水素)で置き換えられていてもよい。

【0009】

本明細書に開示される別の態様は、式Iの構造を有する化合物:



I

30

またはその薬学的に許容される塩を含み、

式中、

R^1 は、1~10個の R^3 で置換されていてもよいヘテロアリアルであり;

R^2 は非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^4$ 、1~10個の R^5 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1~10個の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリアル、および1~12個の R^7 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよく;

40

各 R^3 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^8$ 、-($C_1\sim 5$ アルキレン)CN、1~10個の R^9 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1~12個の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、1~10個の R^{19} で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリアル、-($C_1\sim 5$ アルキレ

50

ン)_pC(=O)N(R¹¹)₂、および-C(=O)R¹²からなる群より選択され、ここで各-(C₁~5アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよく;

各R⁴は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R⁵は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~10個のR¹⁵で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-(C₁~5アルキレン)_pOR²⁰、-SO₂R²²、および-C(=O)R²³からなる群より選択され、ここで-(C₁~5アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよく;

10

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR⁵は一緒になってカルボニル基を形成し;

各R⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択され;

各R⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-N(R¹³)₂、-(C₁~5アルキレン)_pOR¹⁴、1~10個のR¹⁵で置換されていてもよい-(C₁~5アルキレン)_pヘテロシクリル、-C(=O)R²¹、および-NHC(=O)R²²からなる群より選択され、ここで各-(C₁~5アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよく;

20

各R⁸は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹¹は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~12個のR¹⁶で置換されていてもよい-(C₁~5アルキレン)_pカルボシクリル、1~10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1~10個のR¹⁸で置換されていてもよい-ヘテロアリアルからなる群より選択され、ここで-(C₁~5アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよく;

30

各R¹²は、1~10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリルであり;

各R¹³は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁴は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、および-(C₁~5アルキレン)_pOR²⁰からなる群より選択され;

40

各R¹⁵は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁶は独立してハロゲン化物、-OMe、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル

50

)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、および非置換-(C₁~₉ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、および非置換-(C₁~₉ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²⁰は独立してH、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、および非置換-(C₁~₉ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²¹は独立して、1~10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-N(R¹¹)₂、および-OR²⁰からなる群より選択され;

各R²²は独立して非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、および非置換-(C₁~₉ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²³は独立して非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、非置換-(C₁~₉ハロアルキル)、および1~12個のR²⁴で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;

各R²⁴は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、および非置換-(C₁~₉ハロアルキル)からなる群より選択され;

各pは独立して0または1であり;

ここで各H原子は独立して²H(D)(重水素)で置き換えられていてもよい。

[0010]

本明細書に開示される別の態様は、式Iの構造を有する化合物を含み、

R¹は、1~10個のR³で置換されていてもよいヘテロアリアルであり;

R²は非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、非置換-(C₁~₉ハロアルキル)、-(C₁~₅アルキレン)_pOR⁴、1~10個のR⁵で置換されていてもよい-(C₁~₅アルキレン)_pヘテロシクリル、1~10個のR⁶で置換されていてもよい-ヘテロアリアル、および1~12個のR⁷で置換されていてもよい-(C₁~₅アルキレン)_pカルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-(C₁~₅アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~₃アルキル)で置換されていてもよく;

各R³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、非置換-(C₁~₉ハロアルキル)、-(C₁~₅アルキレン)_pOR⁸、-(C₁~₅アルキレン)CN、1~10個のR⁹で置換されていてもよい-(C₁~₅アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR¹⁰で置換されていてもよい-カルボシクリル、1~10個のR¹⁹で置換されていてもよい-(C₁~₅アルキレン)_pヘテロアリアル、-(C₁~₅アルキレン)_pC(=O)N(R¹¹)₂、および-C(=O)R¹²からなる群より選択され、ここで各-(C₁~₅アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~₃アルキル)で置換されていてもよく;

各R⁴は独立してH、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、および非置換-(C₁~₉ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R⁵は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、非置換-(C₁~₉ハロアルキル)、1~10個のR¹⁵で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-(C₁~₅アルキレン)_pOR²⁰、-SO₂R²²、および-C(=O)R²³からなる群より選択され、ここで-(C₁~₅アルキレン)は1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~₃アルキル)で置換されていてもよく;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR⁵は一緒になってカルボニル基を形成し;

各R⁶は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、非置換-(C₁~₉ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択され;

各R⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~₉アルキル)、非置換-(C₂~₉アルケニル)、非置換-(C₂~₉アルキニル)、非置換-(C₁~₉ハロアルキル)、-N(R¹³)₂、-(C₁~₅アル

10

20

30

40

50

キレン)_pOR¹⁴、1～10個のR¹⁵で置換されていてもよい-(C₁～5アルキレン)_pヘテロシクリル、-C(=O)R²¹、および-NH(=O)R²²からなる群より選択され、ここで各-(C₁～5アルキレン)は独立して1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-(C₁～3アルキル)で置換されていてもよく;

各R⁸は独立してH、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁰は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹¹は独立してH、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、1～12個のR¹⁶で置換されていてもよい-(C₁～5アルキレン)_pカルボシクリル、1～10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1～10個のR¹⁸で置換されていてもよい-ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで-(C₁～5アルキレン)は1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-(C₁～3アルキル)で置換されていてもよく;

各R¹²は、1～10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリルであり;

各R¹³は独立してH、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁴は独立してH、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、および-(C₁～5アルキレン)_pOR²⁰からなる群より選択され;

各R¹⁵は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

あるいは、同じ炭素原子に結合した2個のR¹⁵は一緒になってカルボニル基を形成し;

各R¹⁶は独立してハロゲン化物、-OMe、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁸は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R¹⁹は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²⁰は独立してH、非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、および非置換-(C₁～9ハロアルキル)からなる群より選択され;

各R²¹は独立して、1～10個のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-N(R¹¹)₂、および-OR²⁰からなる群より選択され;

各R²²は独立して非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、および-(C₁～5アルキレン)_pOR²⁰からなる群より選択され;

各R²³は独立して非置換-(C₁～9アルキル)、非置換-(C₂～9アルケニル)、非置換-(C₂～9アルキニル)、非置換-(C₁～9ハロアルキル)、および1～12個のR²⁴で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択され;

10

20

30

40

50

各 R^{24} は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択され;

各 p は独立して0または1であり;

ここで各 H 原子は独立して $^2H(D)$ (重水素)で置き換えられていてもよい。

【0011】

いくつかの態様は、式(1)の化合物の立体異性体および薬学的に許容される塩を含む。

いくつかの態様は、式(1)の化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【0012】

いくつかの態様は、式(1)の化合物のプロドラッグを含む。

10

【0013】

本開示のいくつかの態様は、式(1)の化合物と薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、薬学的組成物を含む。

【0014】

本明細書に開示される他の態様は、DYRK1Aの過剰発現が関与する疾患または障害、例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、CDKL5欠損障害、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症-17(FTDP-17)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中に罹患した患者に投与することでDYRK1Aを阻害する方法を含む。

20

【0015】

DYRK1A阻害剤を、タウオパチーを処置するために使用することもできる。タウオパチーは、脳内での異常タウタンパク質の蓄積を特徴とする、神経変性障害である。タウ病態の範囲は、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、および嗜銀顆粒病のような伝統的に考察されている疾患形態を超えて広がっている。発生している疾患単位および病態としては球状グリア性タウオパチー、神経原線維変化型認知症を含む原発性年齢関連タウオパチー、慢性外傷性脳症(CTE)、タウ封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-タウ)、および加齢関連タウアストログリオパチーが挙げられる。臨床症状としては前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核症候群、リチャードソン症候群、パーキンソニズム、すくみ足を伴う純粹無動症、および稀には運動神経症状または小脳性運動失調が挙げられる(Handbook of Clinical Neurology (2018), 145, 355-368 and Aging Cell (2019), 18(5), e13000)。

30

【0016】

DYRK1A阻害剤を、葉酸/メチオニンの異常代謝に関連する障害を処置するために使用することもできる。

【0017】

本明細書において提供される化合物および組成物で処置可能な疾患の非限定的な例としては、種々のがん、糖尿病、乾癬、変形性膝関節症、腱障害、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、および単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)が挙げられる。

40

【0018】

本開示のいくつかの態様は、式(1)の化合物を調製するための方法を含む。

【0019】

前述の一般的説明および以下の詳細な説明が、いずれも例示的および説明的なものでなく、特許請求される本開示を制限するものではないということを理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

詳細な説明

DYRK1Aを阻害するための組成物および方法が本明細書において提供される。

50

【0021】

本明細書において提供されるいくつかの態様は、神経疾患または神経障害、がん、認知障害、変形性膝関節症、腱障害、ウイルス感染症、単細胞寄生虫感染症、および運動障害を含むがそれに限定されない疾患を処置するための方法に関する。

【0022】

いくつかの態様では、本明細書において提供される化合物および組成物で処置可能な神経疾患または神経障害の非限定的な例としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症-17(FTDP-17)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、タウオパチー、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症；後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0023】

いくつかの態様では、本明細書において提供される化合物および組成物で処置可能ながんの非限定的な例としては、固形がん(例えば膠芽腫、卵巣がん、乳がん、および膵がん)、ならびに白血病(例えば急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、および慢性骨髄性白血病)が挙げられる。

【0024】

いくつかの態様では、DYRK1Aの過剰発現によって引き起こされる動物、例えば哺乳動物の疾患の処置に有効な薬学的組成物が提供される。本組成物は、薬学的に許容される担体と本明細書に記載の化合物とを含む。

20

【0025】

定義

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同一の意味を有する。すべての特許、出願、出願公開、および他の刊行物は、その全体が参照により組み入れられる。本明細書における用語について複数の定義が存在する場合には、別途記載がない限り本節の定義が優先する。

【0026】

本明細書において使用される「アルキル」とは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、およびネオペンチルなどの、炭素および水素のみを含む分岐鎖または直鎖化学基を意味する。アルキル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、アルキル基は1~9個の炭素原子(例えば1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、または1~2個の炭素原子)を含む。

30

【0027】

本明細書において使用される「アルケニル」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖の化学基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを意味する。様々な態様では、アルケニル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルケニル基は2~9個の炭素原子(例えば2~6個の炭素原子、2~4個の炭素原子、または2個の炭素原子)を含む。

40

【0028】

本明細書において使用される「アルキニル」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分岐鎖の化学基、例えばエチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどを意味する。様々な態様では、アルキニル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルキニル基は2~9個の炭素原子(例えば2~6個の炭素原子、2~4個の炭素原子、または2個の炭素原子)を含む。

【0029】

50

本明細書において使用される「アルキレン」とは、炭素および水素のみを含む分岐鎖または直鎖の二価化学基、例えばメチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、*tert*-ブチレン、*n*-ペンチレン、イソペンチレン、*sec*-ペンチレン、およびネオペンチレンを意味する。アルキレン基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、アルキレン基は1~9個の炭素原子(例えば1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、または1~2個の炭素原子)を含む。

【0030】

本明細書において使用される「アルケニレン」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む分岐鎖または直鎖の二価化学基、例えばエテニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレンなどを意味する。様々な態様では、アルケニレン基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルケニレン基は2~9個の炭素原子(例えば2~6個の炭素原子、2~4個の炭素原子、または2個の炭素原子)を含む。

10

【0031】

本明細書において使用される「アルキニレン」とは、炭素および水素のみを含みかつ少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む分岐鎖または直鎖の二価化学基、例えばエチニレン、1-プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレンなどを意味する。様々な態様では、アルキニレン基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。通常、アルキニレン基は2~9個の炭素原子(例えば2~6個の炭素原子、2~4個の炭素原子、または2個の炭素原子)を含む。

20

【0032】

本明細書において使用される「アルコキシ」とは、アルキル基が本明細書に記載の通りであるアルキル-O-基を意味する。例示的なアルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、およびヘプトキシ、ならびにそれらの直鎖状または分岐状の位置異性体が挙げられる。

【0033】

本明細書において使用される「ハロアルコキシ」とは、ハロアルキル基が本明細書に記載の通りであるハロアルキル-O-基を意味する。例示的なハロアルコキシ基としてはフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ならびにそれらの直鎖状または分岐状の位置異性体が挙げられる。

30

【0034】

本明細書において使用される「カルボシクリル」とは、環系骨格中に炭素原子のみを含む環系、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルを意味する。カルボシクリルは複数の縮合環を含みうる。カルボシクリルは任意の飽和度を有しうるが、但し、環系中のどの環も芳香族ではない。カルボシクリル基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの態様では、カルボシクリル基は3~10個の炭素原子、例えば3~6個の炭素原子を含む。

【0035】

本明細書において使用される「アリール」とは、炭素原子のみ環骨格中に存在し、5~14個の環原子、あるいは5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中に共有された6、10、または14個の π 電子を有し；系中の少なくとも1個の環が芳香族である、単環式基、二環式基、三環式基、または多環式基を意味する。アリール基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。アリールの例としてはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1*H*-インデニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、アリールはフェニルである。

40

【0036】

本明細書において使用される「アリールアルキレン」とは、アリール部分およびアルキレン部分が既に記載の通りであるアリール-アルキレン-基を意味する。いくつかの態様で

50

は、アリールアルキレン基は $C_1 \sim 4$ アルキレン部分を含む。例示的なアリールアルキレン基としてはベンジルおよび2-フェネチルが挙げられる。

【0037】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、5～14個の環原子、あるいは5、6、9、または10個の環原子を有し；環状配列中に共有された6、10、または14個の π 電子を有し；系中の少なくとも1個の環が芳香族であり、系中の少なくとも1個の環が、独立してN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、単環式基、二環式基、三環式基、または多環式基を意味する。ヘテロアリール基は非置換でもよく、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例としてはチエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサチン、イソインドリンなどが挙げられる。いくつかの態様では、ヘテロアリールはチエニル、ピリジニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソインドリニル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルより選択される。

10

20

【0038】

本明細書において使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」とはクロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨード原子基のことである。いくつかの態様では、ハロはクロロ、ブロモ、またはフルオロである。例えば、ハロゲン化物はフルオロでありうる。

【0039】

本明細書において使用される「ハロアルキル」とは、1個または複数のクロロ、ブロモ、フルオロ、および/またはヨード原子で置換された直鎖状または分岐状のアルキル、アルケニル、またはアルキニルである炭化水素置換基を意味する。いくつかの態様では、ハロアルキルは、1個または複数の水素原子がフルオロで置換されたフルオロアルキルである。いくつかの態様では、ハロアルキルは1～3個の炭素の長さ(例えば1～2個の炭素の長さまたは1個の炭素の長さ)である。「ハロアルキレン」という用語はハロアルキルのジラジカル変種を意味し、これらのジラジカルは基の間、原子の間、または環と別の官能基との間のスペーサーとして作用しうる。

30

【0040】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香環系を意味する。ヘテロシクリル、例えば二環式およびスピロ環式ヘテロシクリルは、複数の縮合環を含みうる。ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、複素環は3～11員を有する。6員単環式複素環において、ヘテロ原子は1個～3個のO、N、およびSより選択され、複素環は、5員である場合、O、N、およびSより選択される1個または2個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例としてはアジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリ

40

50

ジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。いくつかの態様では、ヘテロシクリルはアゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびテトラヒドロピリジニルより選択される。

【0041】

本明細書において使用される「単環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む単一の非芳香環を意味する。ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、複素環は3～7員を有する。6員単環式複素環において、ヘテロ原子は1個～3個のO、N、およびSより選択され、複素環は、5員である場合、O、N、およびSより選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。単環式ヘテロシクリルの例としてはアジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

【0042】

本明細書において使用される「二環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む二環式非芳香環系を意味する。二環式ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、二環式複素環は4～11員を有し、ヘテロ原子は1～5個のO、N、およびSより選択される。二環式ヘテロシクリルの例としては2-アザビシクロ[1.1.0]ブタン、2-アザビシクロ[2.1.0]ペンタン、2-アザビシクロ[1.1.1]ペンタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、7-アザビシクロ[4.2.0]オクタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンなどが挙げられる。

【0043】

本明細書において使用される「スピロ環式ヘテロシクリル」とは、環系骨格中に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、環が1個の原子のみを通じて接続された、二環式非芳香環系を意味する。スピロ環式ヘテロシクリルは1個または複数の置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。いくつかの態様では、スピロ環式複素環は5～11員を有し、ヘテロ原子は1～5個のO、N、およびSより選択される。スピロ環式ヘテロシクリルの例としては2-アザスピロ[2.2]ペンタン、4-アザスピロ[2.5]オクタン、1-アザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、7-アザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[4.4]ノナン、6-アザスピロ[2.6]ノナン、1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,5-ジアザスピロ[3.6]デカンなどが挙げられる。

【0044】

「置換された」という用語は、分子の1個または複数の非水素原子上の水素を置き換える置換基を有する部分を意味する。「置換」または「～で置換された」は、当該の置換が置換される原子および置換基の許容される価数に従って行われるものであり、かつ、置換によって安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に経ない安定な化合物が得られるという暗黙の条件を含むものと理解されよう。置換基としては例えば、1個または複数のヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim_3\text{アルキル})$ 、および $-\text{N}(\text{C}_1\sim_3\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい $-(\text{C}_1\sim_9\text{アルキル})$ ； $-(\text{C}_1\sim_9\text{ハロアルキル})$ ；ハロゲン化合物；ヒドロキシル；カルボニル $[-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ などの]；チオカルボニル $[-\text{C}(\text{S})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、および $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ などの]；1個または複数のハロゲン化合物、ヒドロキシル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim_3\text{アルキル})$ 、および $-\text{N}(\text{C}_1\sim_3\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい $-(\text{C}_1\sim_9\text{アルコキシ})$ ； $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ ；ホスホネート $[-\text{PO}(\text{OH})_2$ および $-\text{PO}(\text{OR}')_2$ などの]； $-\text{OPO}(\text{OR}')\text{R}''$ ； $-\text{NRR}'$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ ； $-\text{C}(\text{NR})\text{NR}'\text{R}''$ ； $-\text{C}(\text{NR}')\text{R}''$ ；シアノ；ニトロ；ア

ジド; -SH; -S-R; -OSO₂(OR); スルホネート[-SO₂(OH)および-SO₂(OR)などの]; -SO₂NR'R'; ならびに-SO₂Rを挙げることができ、ここで、R、R'、およびR''は出現するごとに独立してH; -(C₁~₉アルキル); 1~3個のR'''で置換されていてもよいC₆~₁₀アリール; 独立してN、O、およびSより選択される1~4個のヘテロ原子を有しかつ1~3個のR'''で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリール; 1~3個のR'''で置換されていてもよいC₃~₇カルボシクリル; ならびに独立してN、O、およびSより選択される1~4個のヘテロ原子を有しかつ1~3個のR'''で置換されていてもよい3~8員ヘテロシクリルより選択され、ここで、各R'''は独立して-(C₁~₆アルキル)、-(C₁~₆ハロアルキル)、ハロゲン化物(例えばF)、ヒドロキシル、-C(O)OR、-C(O)R、-(C₁~₆アルコキシル)、-NRR', -C(O)NRR', およびシアノより選択され、ここで、RおよびR'は出現するごとに独立してHおよび-(C₁~₆アルキル)より選択される。いくつかの態様では、置換基は-(C₁~₆アルキル)、-(C₁~₆ハロアルキル)、ハロゲン化物(例えばF)、ヒドロキシル、-C(O)OR、-C(O)R、-(C₁~₆アルコキシル)、-NRR', -C(O)NRR', およびシアノより選択され、ここで、RおよびR'は出現するごとに独立してHおよび-(C₁~₆アルキル)より選択される。

10

【0045】

本明細書において使用されるように、2個の基が「連結」または「結合」して「環」を形成すると示される場合、結合が該2個の基の間に形成されると理解すべきであり、また、結合が、一方または両方の基上の水素原子を該結合で置き換えることでカルボシクリル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成することを包含すると理解すべきである。当業者は、日常的な化学反応によってこれらの環が形成可能でありかつ容易に形成されることを認識するであろう。いくつかの態様では、これらの環は3~7員、例えば5員または6員を有する。

20

【0046】

当業者は、本明細書に記載のいくつかの化学構造が、紙上では1つまたは複数の他の共鳴形で表されることもあれば、動的に存在する場合であっても1つまたは他の互変異性形で存在することもあることを認識するであろうし、当業者は、これらの互変異性形がこれらの化合物のサンプルのごく小さな一部でしかないことを認識する。これらの共鳴形または互変異性体は明確には本明細書に表されないが、これらの化合物は本開示の範囲内であると明確に想定される。

30

【0047】

本明細書において提供される化合物は様々な立体化学的形態を包含する。本化合物はまた、特定の化合物における構造的非対称性の結果として生じる、ジアステレオマーおよび光学異性体、例えば、ラセミ混合物を含む鏡像異性体混合物、ならびに個々の鏡像異性体およびジアステレオマーを包含する。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者に周知の様々な方法の適用によって達成される。別途指示がない限り、開示される化合物が、立体化学構造の特定なしに1つの構造によって命名または図示されて、かつ1個または複数のキラル中心を有する場合、開示される化合物は、該化合物のすべての可能な立体異性体を表すと理解されよう。

【0048】

本開示は、1個または複数の原子が、同じ原子数を有するが自然界において優勢である原子質量または原子質量数とは異なる原子質量または原子質量数を有する原子で置き換えられた、式Iのすべての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。本開示の化合物に含まれるために好適な同位体の例としては、²H(重水素)および³H(トリチウム)などの水素同位体、¹¹C、¹³C、および¹⁴Cなどの炭素同位体、³⁶Clなどの塩素同位体、¹⁸Fなどのフッ素同位体、¹²³Iおよび¹²⁵Iなどのヨウ素同位体、¹³Nおよび¹⁵Nなどの窒素同位体、¹⁵O、¹⁷O、および¹⁸Oなどの酸素同位体、³²Pなどのリン同位体、ならびに³⁵Sなどの硫黄同位体が挙げられるがそれに限定されない。

40

【0049】

「投与」または「投与すること」という用語は、哺乳動物、鳥類、魚類、または両生類

50

を含む脊椎動物または無脊椎動物に化合物または薬学的組成物の剤形を与える方法であって、例えば経口、皮下、静脈内、リンパ内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内(intraperitoneally)、筋肉内、肺内、経膈、直腸、耳科学、神経耳科学、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、くも膜下腔内、嚢胞内、胸膜内、創傷洗浄、頬内、腹腔内(intra-abdominally)、関節内、耳内、気管支内、嚢内、髄膜内、吸入、気管内注入もしくは気管支内注入、肺空洞への直接注入、脊髄内、関節滑液嚢内、胸腔内、胸部瘻造設術洗浄、硬膜外、中耳内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染骨の洗浄、または人工器管との任意の混合材の一部としての適用による投与方法を意味する。投与方法は様々な要因、例えば薬学的組成物の成分、疾患の部位、関係する疾患、および疾患の重症度に応じて変動しうる。

10

【0050】

本明細書において使用される「診断法」とは、健康または疾患状態の同定または特徴づけを支援する化合物、方法、システム、または装置のことである。診断法は、当技術分野において公知の標準的アッセイにおいて使用することができる。

【0051】

「哺乳動物」という用語はその通常の生物学的意味で使用される。したがって、ヒト、ウシ、ウマ、サル、イヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、および非ヒト霊長類を具体的に含むだけでなく、多くの他の種も含む。

【0052】

「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される希釈剤」、および「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないということがないあらゆる溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、等張剤、および吸収遅延剤などを含む。薬学的に有効な物質のためにこれらの媒体および剤を使用することは当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または剤は、有効成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物中でのその使用が想定される。補助的有効成分も組成物に組み込むことができる。さらに、当技術分野において一般的に使用される補助剤などの様々な補助剤が含まれる。これらのおよび他の同様の化合物は文献、例えばニュージャージー州ラーウェイ、Merck & CompanyのMerck Indexに記載されている。薬学的組成物に様々な成分を含めることについての検討は例えばGilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companiesに記載されている。

20

30

【0053】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書において提供される化合物の生物学的な有効性および特性を保持しかつ生物学的にまたは他の点で望ましくないということがない塩を意味する。多くの場合、本明細書において提供される化合物は、アミノ基および/もしくはカルボキシル基またはそれに類似した基の存在によって、酸性塩および/または塩基性塩を形成可能である。多くのこれらの塩は、例えば国際公開公報第87/05297号に記載のように、当技術分野において公知である。薬学的に許容される酸付加塩は無機酸および有機酸によって形成可能である。塩をそれから誘導可能な無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩をそれから誘導可能な有機酸としては例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は無機塩基および有機塩基によって形成可能である。塩をそれから誘導可能な無機塩基としては例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられ、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が特に好ましい。塩をそれから誘導可能な有機塩基としては例えば第一級、第二級、および第三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、具体的には例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルア

40

50

ミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンが挙げられる。

【0054】

本明細書において使用される「患者」とは、ヒトまたは非ヒト動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類または鳥類、例えばニワトリ、および任意の他の脊椎動物もしくは無脊椎動物を意味する。いくつかの態様では、患者はヒトである。

【0055】

本明細書において提供される化合物の「治療有効量」とは、所望の生理効果を得るために十分な量のことであり、疾患状態の性質および重症度、ならびに該化合物の効力に従って変動しうる。「治療有効量」は、1つまたは複数の式Iの化合物と、本明細書に記載の疾患および/状態を処置するために有効な1つまたは複数の他の剤との組み合わせも含むように意図されている。化合物の組み合わせは相乗的組み合わせでありうる。Chou and Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55に例えば記載の相乗作用は、組み合わせで投与される場合の化合物の効果が、単剤として単独で投与される場合の化合物の相加効果を上回る際に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の最適以下の濃度において最も明らかに示される。活動性疾患の予防と処置とで異なる濃度が使用されることが認識されよう。さらに、この量は患者の身長、体重、性別、年齢、および病歴に依存しうる。

10

【0056】

治療効果は、疾患の1つまたは複数の症状をある程度軽減するものである。

20

【0057】

本明細書において使用される「処置する」、「処置」、または「処置すること」とは、本明細書において提供される化合物または薬学的組成物を治療目的で投与することを意味する。「治療的処置」という用語は、疾患に既に罹患している患者に処置を実行することで治療上有益な効果を引き起こすこと、例えば、既存の症状を寛解させること、症状の根底にある代謝性の原因を寛解させること、障害のさらなる発生を延期もしくは予防すること、および/または、発生するかもしれない発生することが予想される症状の重症度を減少させることを意味する。

【0058】

本明細書において使用される「薬物溶出」および/または制御放出とは、薬物溶出材料に包含される薬物がそれによって該材料を経時的に通過して周囲の体組織に入るあらゆる機構、例えば拡散、移動、浸透、および/または脱着を意味する。

30

【0059】

本明細書において使用される「薬物溶出材料」および/または制御放出材料とは、所望の形状または構成を獲得および保持可能であり、1つまたは複数の薬物がそこに包含可能であり、包含された薬物がそこから経時的に溶出可能である、任意の天然、合成、または半合成材料を意味する。

【0060】

本明細書において使用される「溶出可能な薬物」とは、それが包含される薬物溶出材料を経時的に通過して身体の周囲区域に入る能力を有する、任意の薬物または薬物の組み合わせを意味する。

40

【0061】

化合物

本明細書に記載の化合物および組成物を、DYRK1Aの過剰発現が関与する疾患または障害、例えば、神経疾患または神経障害、がん、認知障害、変形性膝関節症、腱障害、ウイルス感染症、単細胞寄生虫感染症、および運動障害を処置する目的でDYRK1Aを阻害するために使用することができる。

【0062】

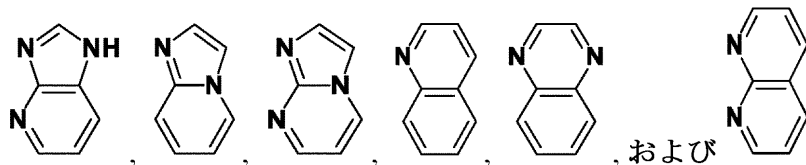
本開示のいくつかの態様は、式Iの化合物:

50

からなるヘテロアリール群より選択される。

【0066】

式Iのいくつかの態様では、 R^1 は、1～3個(例えば1～2個、1個)の R^3 で置換されていてもよい

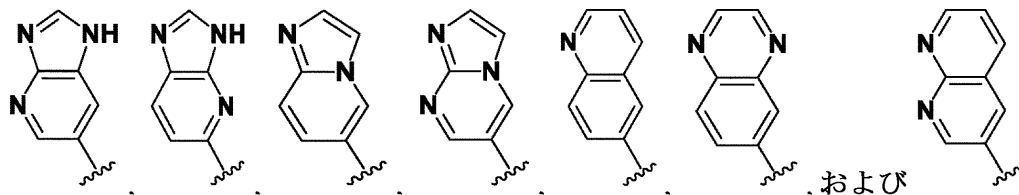


10

からなるヘテロアリール群より選択される。

【0067】

式Iのいくつかの態様では、 R^1 は、1～3個の R^3 で置換されていてもよい

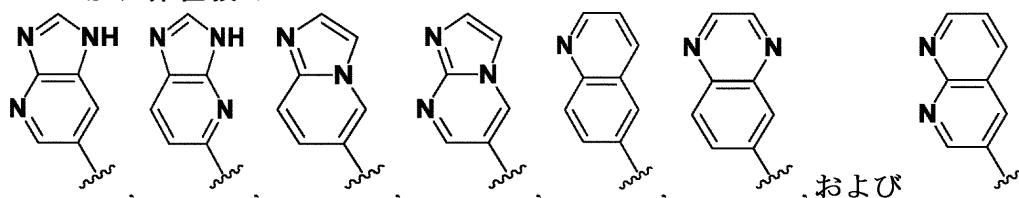


からなる群より選択される。

20

【0068】

R^1 が、非置換の



からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

30

【0069】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 3$ アルキレン) $_p$ OR R^4 、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^5 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリール、および1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^7 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1～5個(例えば1～4個、1～3個、1～2個、1個)のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)および/または1～3個(例えば1～2個、1個)の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよい。

40

【0070】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ OR R^4 、1～10個の R^5 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1～10個の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリール、および1～12個の R^7 で置換されていてもよい-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各-($C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-($C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよい。

50

【0071】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は非置換- $(C_1\sim 9$ アルキル)、非置換- $(C_1\sim 9$ ハロアルキル)、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^5 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1~10個の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリール、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^7 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 5$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各- $(C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1~5個(例えば1~4個、1~3個、1~2個、1個)のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)および/または1~3個(例えば1~2個、1個)の非置換- $(C_1\sim 3$ アルキル)で置換されていてもよい。

【0072】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、1~3個(例えば1~2個、1個)の R^5 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 2$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、および1~3個(例えば1~2個、1個)の R^7 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 2$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各- $(C_1\sim 5$ アルキレン)は独立して1~2個のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0073】

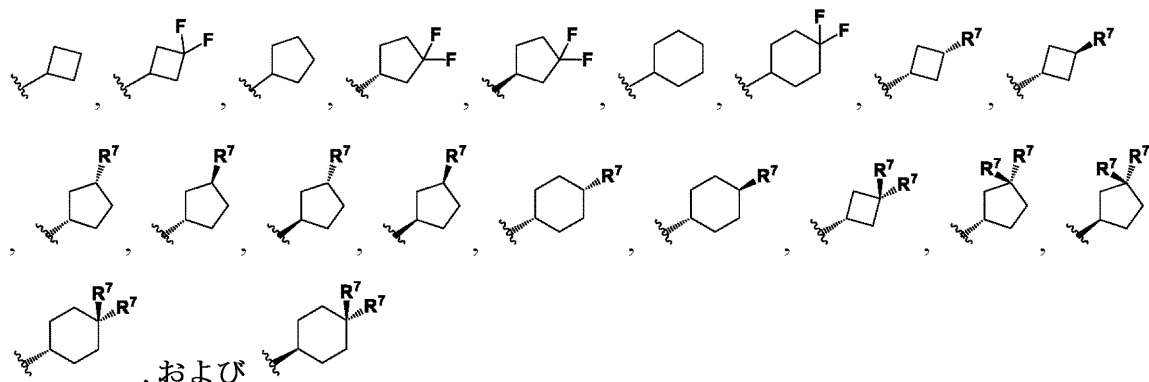
式Iのいくつかの態様では、 R^2 は非置換- $(C_1\sim 5$ アルキル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルケニル)、非置換- $(C_2\sim 5$ アルキニル)、非置換- $(C_1\sim 5$ ハロアルキル)、- $(C_1\sim 2$ アルキレン) $_p$ OR⁴、1~3個の R^5 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 2$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1~3個の R^6 で置換されていてもよい-ヘテロアリール、および1~3個の R^7 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 2$ アルキレン) $_p$ カルボシクリルからなる群より選択され、ここで各- $(C_1\sim 2$ アルキレン)は独立して1~2個のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0074】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は、1~3個の R^5 で置換されていてもよい- $(C_1\sim 2$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリルであり、ここで- $(C_1\sim 5$ アルキレン)は1~2個のハロゲン化物で置換されていてもよく、ヘテロシクリルはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、およびオキサスピロ[3.3]ヘプタニルからなる群より選択される。

【0075】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は



からなる群より選択され、式中、各 R^7 は独立してF、Me、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂OMe、-OH、-OMe、-OEt、-OCD₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CH₂OMe、-OCH₂CH₂OH、-NH₂、-NHMe、および-NMe₂からなる群より選択される。

【0076】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は

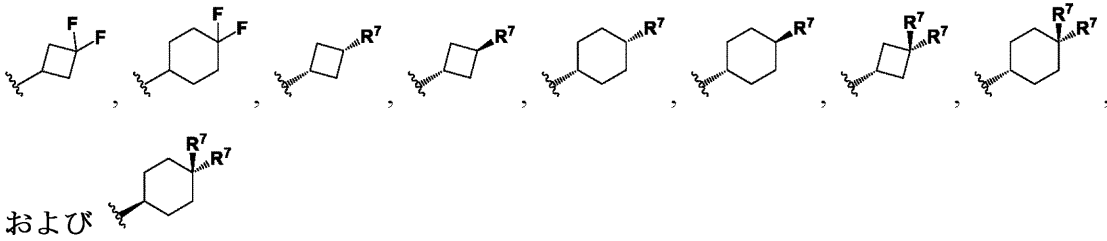
10

20

30

40

50

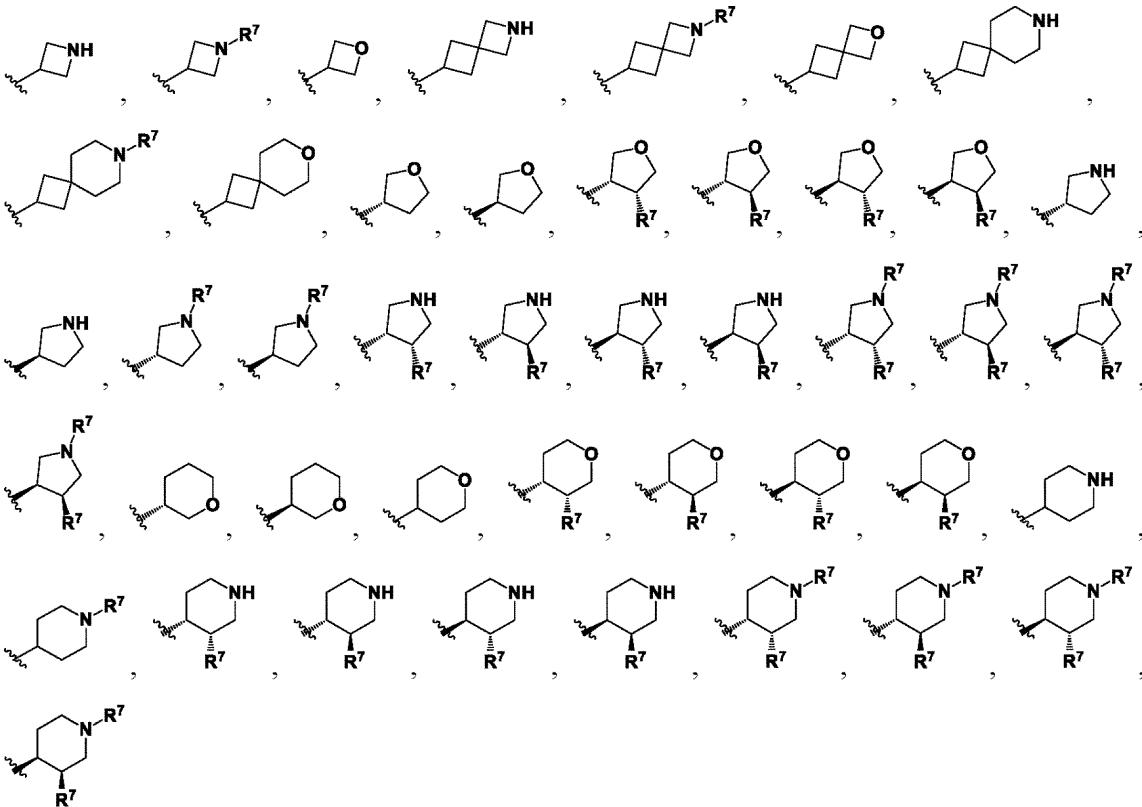


からなる群より選択され、式中、各 R^7 は独立してF、Me、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ からなる群より選択される。

10

【0077】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は



20

30

からなる群より選択され、式中、各 R^7 は独立してF、Me、Et、iPr、iBu、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Et}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{iPr}$ 、

40

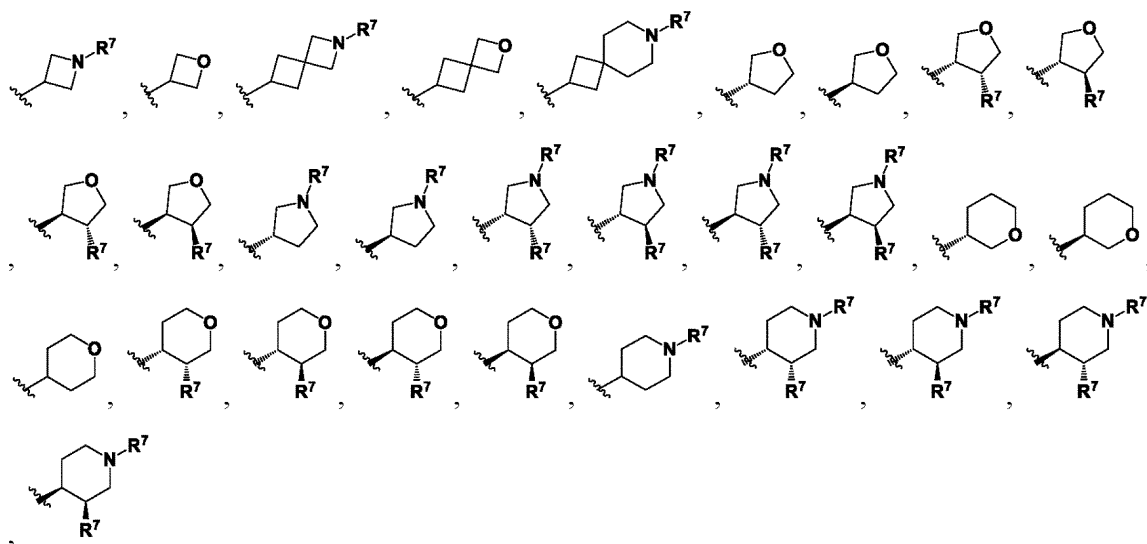


、および $-\text{SO}_2\text{Me}$ からなる群より選択されるが、但し、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ はNに結合しない。

【0078】

式Iのいくつかの態様では、 R^2 は

50



10

からなる群より選択され、式中、各R⁷は独立してF、Me、iBu、-OH、-OMe、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂OMe、-CH₂CH₂OH、-C(=O)Me、-C(=O)Et、および-C(=O)iPrからなる群より選択されるが、但し、F、-OH、-OMeはNに結合しない。

20

【0079】

式Iのいくつかの態様では、R²は、1~2個のR⁶で置換されていてもよい-ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリールはピラゾリルである。

【0080】

式Iのいくつかの態様では、R²は、1~3個のR⁷で置換されていてもよい-(C₁~2アルキレン)_pカルボシクリルであり、ここで-(C₁~5アルキレン)は1~2個のハロゲン化物で置換されていてもよく、カルボシクリルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびスピロ[3.3]ヘプタニルからなる群より選択される。

【0081】

式Iのいくつかの態様では、各R³は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)_pOR⁸、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR⁹で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR¹⁰で置換されていてもよい-カルボシクリル、-C(=O)N(R¹¹)₂、および-C(=O)R¹²からなる群より選択され、ここで-(C₁~5アルキレン)は1~5個(例えば1~4個、1~3個、1~2個、1個)のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)および/または1~3個(例えば1~2個、1個)の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよい。

30

【0082】

式Iのいくつかの態様では、各R³は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、-(C₁~5アルキレン)_pOR⁸、-(C₁~5アルキレン)CN、1~10個のR⁹で置換されていてもよい-(C₁~5アルキレン)_pヘテロシクリル、1~12個のR¹⁰で置換されていてもよい-カルボシクリル、1~10個のR¹⁹で置換されていてもよい-(C₁~5アルキレン)_pヘテロアリール、-(C₁~5アルキレン)_pC(=O)N(R¹¹)₂、および-C(=O)R¹²からなる群より選択され、ここで各-(C₁~5アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよい。

40

【0083】

式Iのいくつかの態様では、各R³は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非

50

置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)、-($C_1 \sim 5$ アルキレン) $_pOR^8$ 、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^9 で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、1～12個(例えば1～11個、1～10個、1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、および-C(=O) R^{12} からなる群より選択され、ここで-($C_1 \sim 5$ アルキレン)は1～5個(例えば1～4個、1～3個、1～2個、1個)のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)および/または1～3個(例えば1～2個、1個)の非置換-($C_1 \sim 3$ アルキル)で置換されていてもよい。

【0084】

式Iのいくつかの態様では、各 R^3 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1 \sim 5$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 5$ アルキニル)、非置換-($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_pOR^8$ 、-($C_1 \sim 2$ アルキレン) $_pOR^8$ 、-($C_1 \sim 4$ アルキレン)CN、-($C_1 \sim 2$ アルキレン)CN、1～2個の R_9 で置換されていてもよい-($C_1 \sim 2$ アルキレン) $_p$ ヘテロシクリル、1～2個の R_{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、1～2個の R^{19} で置換されていてもよい-($C_1 \sim 2$ アルキレン) $_p$ ヘテロアリール、-($C_1 \sim 2$ アルキレン) $_pC(=O)N(R^{11})_2$ 、および-C(=O) R^{12} からなる群より選択され、ここで各-($C_1 \sim 2$ アルキレン)または-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は独立して1～2個のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0085】

式Iのいくつかの態様では、各 R^3 は独立してF、Cl、非置換-($C_1 \sim 5$ アルキル)、非置換-($C_1 \sim 5$ ハロアルキル)、-($C_1 \sim 4$ アルキレン) $_pOH$ 、-($C_1 \sim 2$ アルキレン) $_pOMe$ 、-($C_1 \sim 4$ アルキレン)CN、-($C_1 \sim 2$ アルキレン)CN、1～2個の R^9 で置換されていてもよい-(CH_2) $_p$ ヘテロシクリル、1～2個の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、1～2個の R^{19} で置換されていてもよい-(CH_2) $_p$ ヘテロアリール、-(CH_2)C(=O)N(Me) $_2$ 、および-C(=O) R^{12} からなる群より選択され、ここで各-($C_1 \sim 2$ アルキレン)または-($C_1 \sim 4$ アルキレン)は独立して1～2個のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0086】

式Iのいくつかの態様では、各 R^3 は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-($C_1 \sim 4$ アルキル)、非置換-($C_1 \sim 4$ ハロアルキル)、1～3個(例えば1～2個、1個)の R^9 で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1～3個(例えば1～2個、1個)の R^{10} で置換されていてもよい-カルボシクリルからなる群より選択される。

【0087】

式Iのいくつかの態様では、各 R^3 は独立してハロゲン化物、非置換-($C_1 \sim 3$ アルキル)、非置換-($C_1 \sim 3$ ハロアルキル)、-($C_1 \sim 3$ アルキレン) $_pOR^8$ 、1～2個の R_9 で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、1～2個の R_{10} で置換されていてもよい-カルボシクリル、および-C(=O) R^{12} からなる群より選択される。

【0088】

式Iのいくつかの態様では、各 R^3 は独立してクロロ、メチル、エチル、イソプロピル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、メトキシ、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ジフルオロシクロブチル、および(ピロリジン-1-イル)メタノンからなる群より選択される。

【0089】

式Iのいくつかの態様では、各 R^4 は独立して非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0090】

式Iのいくつかの態様では、各 R^4 は独立してH、非置換-($C_1 \sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2 \sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1 \sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0091】

式Iのいくつかの態様では、各 R^4 は独立してH、非置換-($C_1 \sim 5$ アルキル)、非置換-(C_2

10

20

30

40

50

～₅アルケニル)、非置換-(C₂～₅アルキニル)、および非置換-(C₁～₅ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0092】

式Iのいくつかの態様では、各R⁴は独立してH、非置換-(C₁～₃アルキル)、および非置換-(C₁～₃ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0093】

式Iのいくつかの態様では、各R⁵は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-(C₁～₉アルキル)、非置換-(C₂～₉アルケニル)、非置換-(C₂～₉アルキニル)、非置換-(C₁～₉ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択される。

【0094】

式Iのいくつかの態様では、各R⁵は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～₉アルキル)、非置換-(C₂～₉アルケニル)、非置換-(C₂～₉アルキニル)、非置換-(C₁～₉ハロアルキル)、1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR¹⁵で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-(C₁～₅アルキレン)_pOR²⁰、-SO₂R²²、および-C(=O)R²³からなる群より選択され、ここで-(C₁～₅アルキレン)は1～5個のハロゲン化物および/または1～3個の非置換-(C₁～₃アルキル)で置換されていてもよい。

【0095】

式Iのいくつかの態様では、各R⁵は独立してF、Cl、非置換-(C₁～₅アルキル)、非置換-(C₁～₅ハロアルキル)、1～2個のR¹⁵で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-(C₁～₂アルキレン)_pOR²⁰、-SO₂R²²、および-C(=O)R²³からなる群より選択され、ここで-(C₁～₂アルキレン)は1～2個のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0096】

式Iのいくつかの態様では、各R⁵は独立してF、Cl、非置換-(C₁～₅アルキル)、非置換-(C₁～₅ハロアルキル)、1～2個のR¹⁵で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、-OH、-OMe、-SO₂Me、および-C(=O)R²³からなる群より選択される。

【0097】

式Iのいくつかの態様では、同じ炭素原子に結合した2個のR⁵は一緒になってカルボニル基を形成する。

【0098】

式Iのいくつかの態様では、各R⁶は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-(C₁～₉アルキル)、非置換-(C₂～₉アルケニル)、非置換-(C₂～₉アルキニル)、非置換-(C₁～₉ハロアルキル)、および-OMeからなる群より選択される。

【0099】

式Iのいくつかの態様では、各R⁶は独立してF、Cl、Me、CF₃、および-OMeからなる群より選択される。

【0100】

式Iのいくつかの態様では、各R⁷は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-(C₁～₉アルキル)、非置換-(C₂～₉アルケニル)、非置換-(C₂～₉アルキニル)、非置換-(C₁～₉ハロアルキル)、-N(R¹³)₂、-(C₁～₅アルキレン)_pOR¹⁴、および1～10個(例えば1～9個、1～8個、1～7個、1～6個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個)のR¹⁵で置換されていてもよい-ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで-(C₁～₅アルキレン)は1～5個(例えば1～4個、1～3個、1～2個、1個)のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)および/または1～3個(例えば1～2個、1個)の非置換-(C₁～₃アルキル)で置換されていてもよい。

【0101】

式Iのいくつかの態様では、各R⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁～₉アルキル)、非置換-(C₂～₉アルケニル)、非置換-(C₂～₉アルキニル)、非置換-(C₁～₉ハロアルキル)、-N(R¹³)₂、-(C₁～₅アルキレン)_pOR¹⁴、1～10個のR¹⁵で置換されていてもよい-(C₁～₅アルキレン)_pヘテロシクリル、-C(=O)R²¹、および-NHC(=O)R²²からなる群より

10

20

30

40

50

選択され、ここで各-(C₁~5アルキレン)は独立して1~5個のハロゲン化物および/または1~3個の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよい。

【0102】

式Iのいくつかの態様では、各R⁷は独立してハロゲン化物、非置換-(C₁~5アルキル)、非置換-(C₂~5アルケニル)、非置換-(C₂~5アルキニル)、非置換-(C₁~5ハロアルキル)、-N(R¹³)₂、-(C₁~2アルキレン)_pOR¹⁴、1~2個のR¹⁵で置換されていてもよい-(C₁~2アルキレン)_pヘテロシクリル、-C(=O)R²¹、および-NHC(=O)R²²からなる群より選択され、ここで各-(C₁~2アルキレン)は独立して1~2個のハロゲン化物で置換されていてもよい。

【0103】

式Iのいくつかの態様では、各R⁸は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0104】

式Iのいくつかの態様では、各R⁹は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0105】

式Iのいくつかの態様では、各R¹⁰は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0106】

式Iのいくつかの態様では、各R¹¹は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR¹⁶で置換されていてもよい-(C₁~5アルキレン)_pカルボシクリル、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリル、および1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR¹⁸で置換されていてもよい-ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで-(C₁~5アルキレン)は1~5個(例えば1~4個、1~3個、1~2個、1個)のハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)および/または1~3個(例えば1~2個、1個)の非置換-(C₁~3アルキル)で置換されていてもよい。

【0107】

式Iのいくつかの態様では、各R¹²は、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)のR¹⁷で置換されていてもよい-ヘテロシクリルである。

【0108】

式Iのいくつかの態様では、各R¹³は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0109】

式Iのいくつかの態様では、各R¹⁴は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、および非置換-(C₁~9ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0110】

式Iのいくつかの態様では、各R¹⁴は独立してH、非置換-(C₁~9アルキル)、非置換-(C₂~9アルケニル)、非置換-(C₂~9アルキニル)、非置換-(C₁~9ハロアルキル)、および-(C₁~5アルキレン)_pOR²⁰からなる群より選択される。

【0111】

10

20

30

40

50

式Iのいくつかの態様では、各 R^{15} は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0112】

式Iのいくつかの態様では、同じ炭素原子に結合した2個の R^{15} は一緒になってカルボニル基を形成する。

【0113】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{16} は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、-OMe、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

10

【0114】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{17} は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0115】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{18} は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0116】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{19} は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

20

【0117】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{20} は独立してH、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0118】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{21} は独立して、1~10個(例えば1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{17} で置換されていてもよいヘテロシクリル、 $-N(R^{11})_2$ 、および $-OR^{20}$ からなる群より選択される。

30

【0119】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{22} は独立して非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0120】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{22} は独立して非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、および-($C_1\sim 5$ アルキレン) $_pOR^{20}$ からなる群より選択される。

【0121】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{23} は独立して非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)、および1~12個(例えば1~11個、1~10個、1~9個、1~8個、1~7個、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、1~2個、1個)の R^{24} で置換されていてもよいカルボシクリルからなる群より選択される。

40

【0122】

式Iのいくつかの態様では、各 R^{24} は独立してハロゲン化物(例えばF、Cl、Br、I)、非置換-($C_1\sim 9$ アルキル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルケニル)、非置換-($C_2\sim 9$ アルキニル)、および非置換-($C_1\sim 9$ ハロアルキル)からなる群より選択される。

【0123】

式Iのいくつかの態様では、各pは独立して0または1である。

50

【 0 1 2 4 】

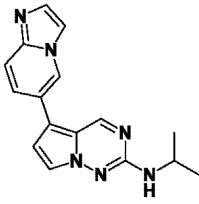
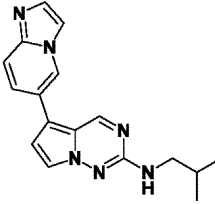
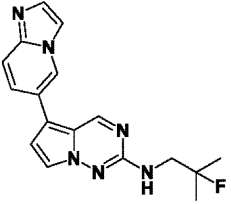
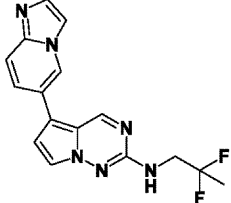
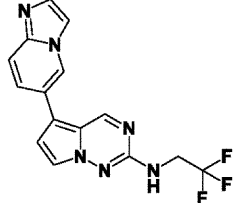
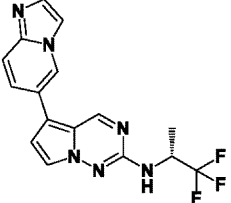
式Iのいくつかの態様では、各H原子は独立して ^2H (D)(重水素)で置き換えられていてもよい。

【 0 1 2 5 】

例示的な式Iの化合物を表1に示す。

【 0 1 2 6 】

【表 1】

1		2		3	
4		5		6	

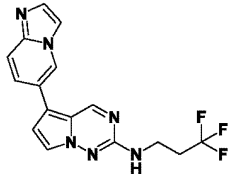
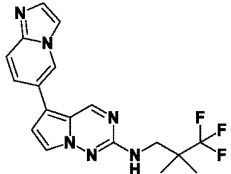
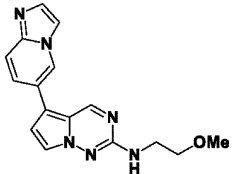
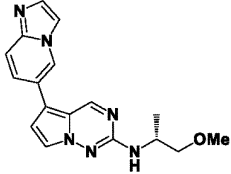
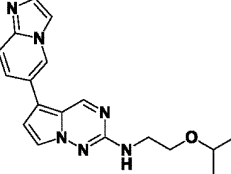
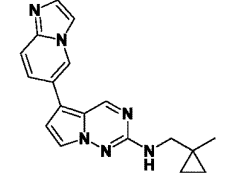
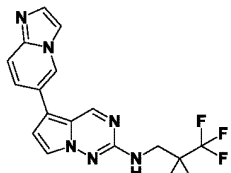
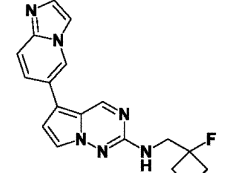
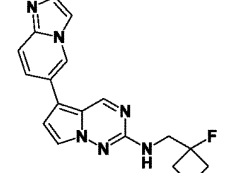
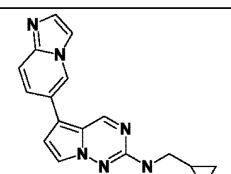
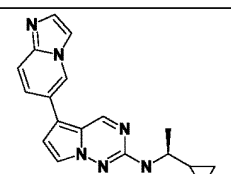
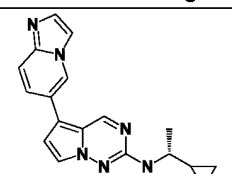
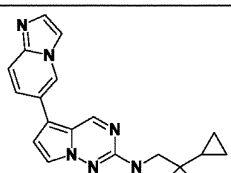
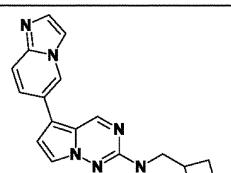
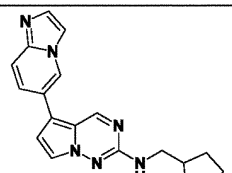
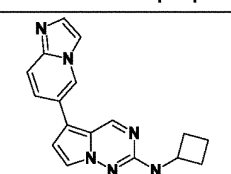
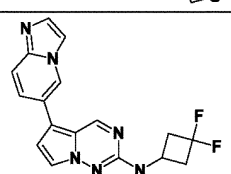
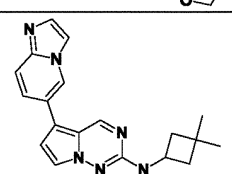
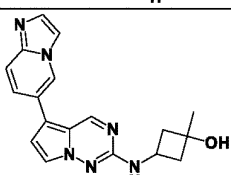
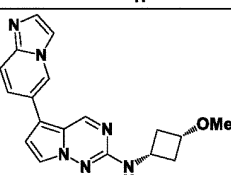
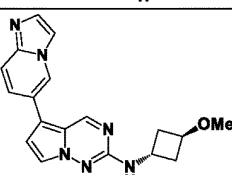
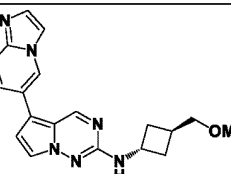
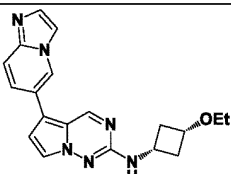
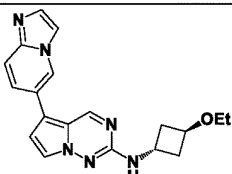
10

20

30

40

50

7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	

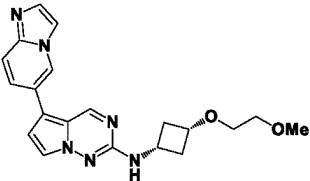
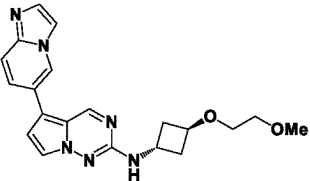
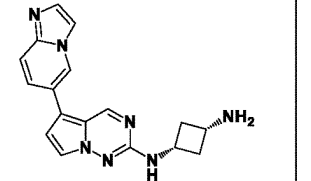
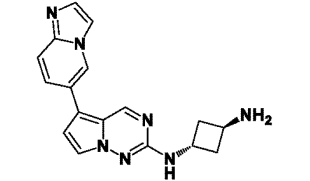
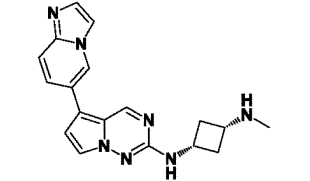
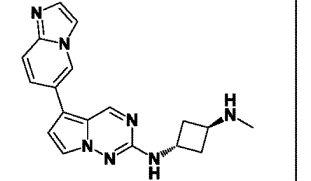
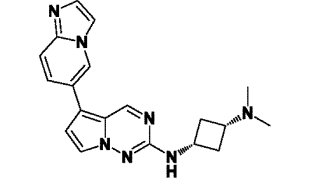
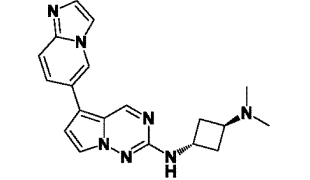
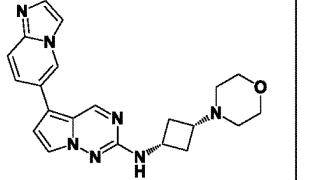
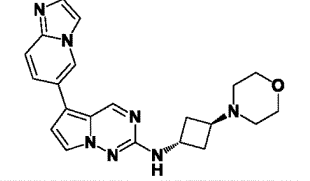
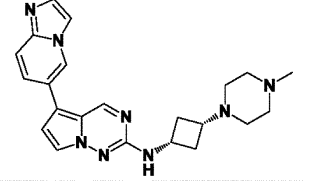
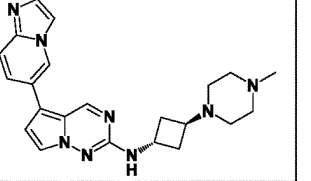
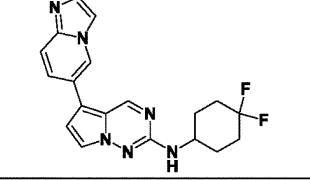
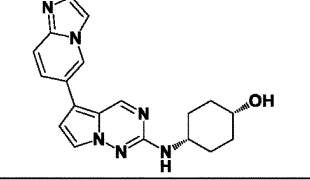
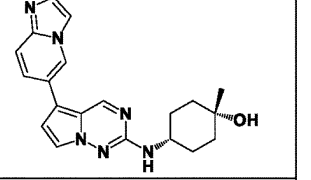
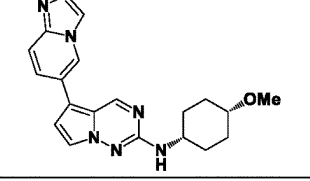
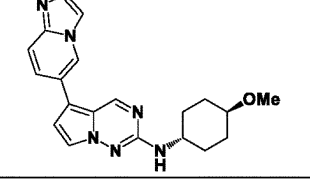
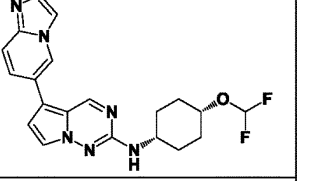
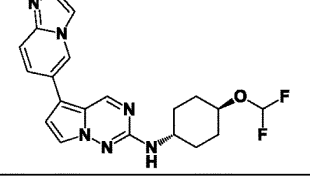
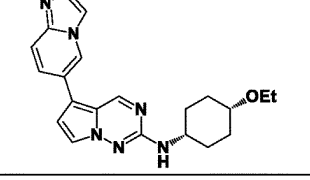
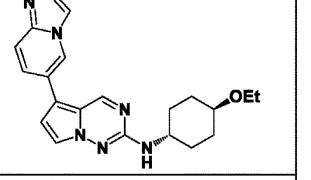
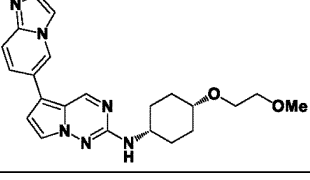
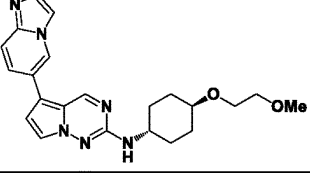
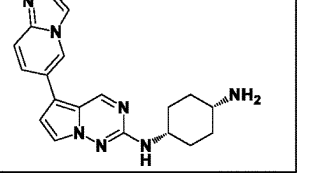
10

20

30

40

50

31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	

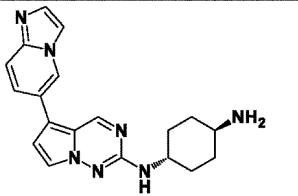
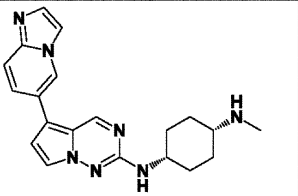
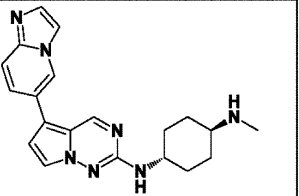
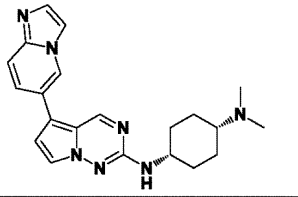
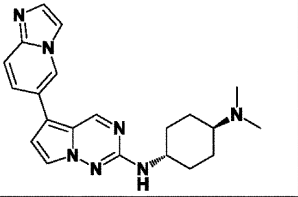
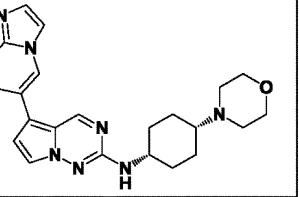
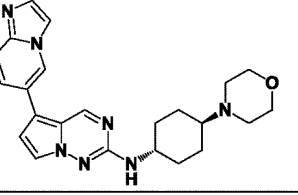
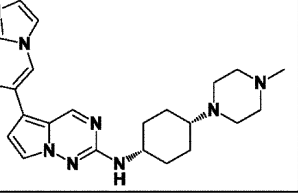
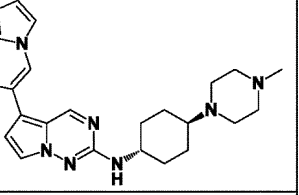
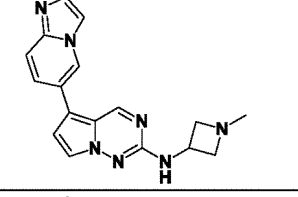
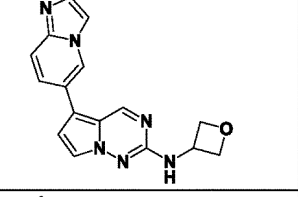
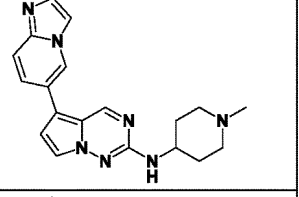
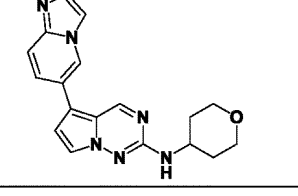
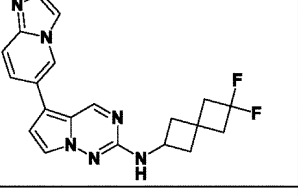
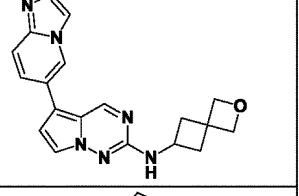
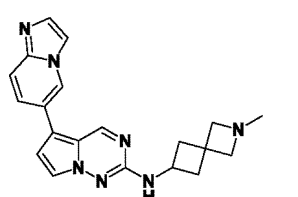
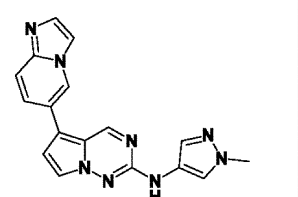
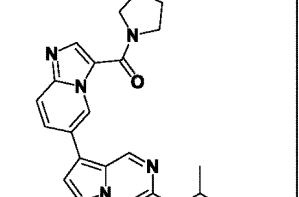
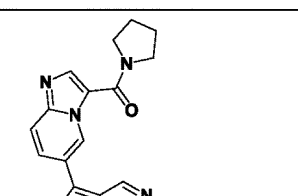
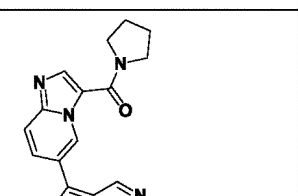
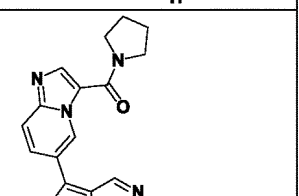
10

20

30

40

50

55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	

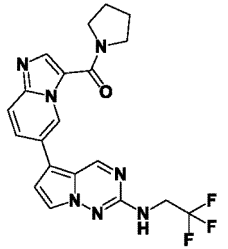
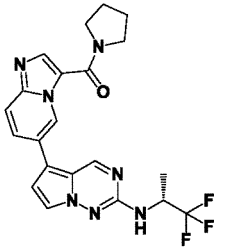
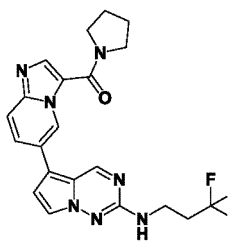
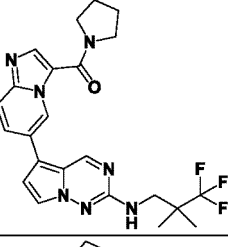
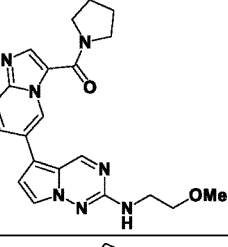
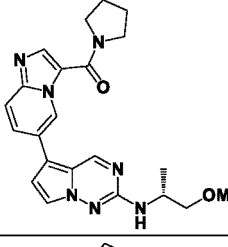
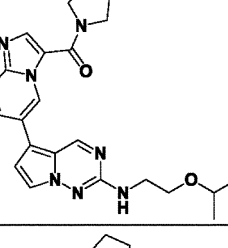
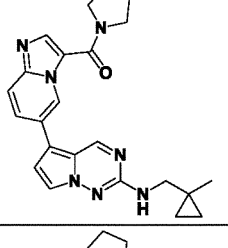
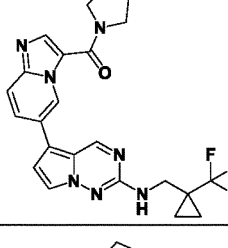
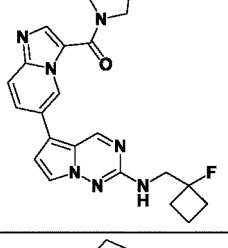
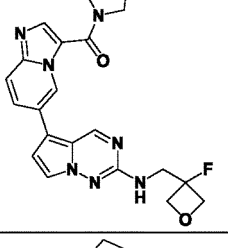
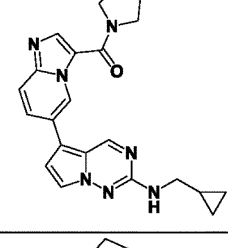
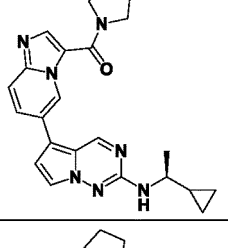
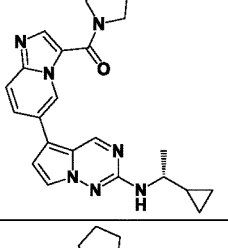
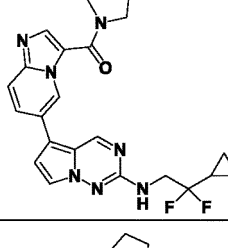
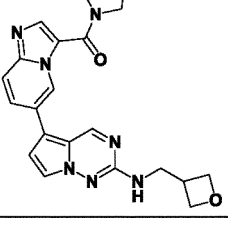
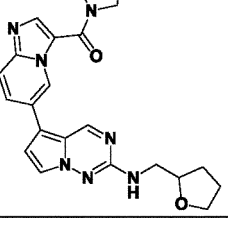
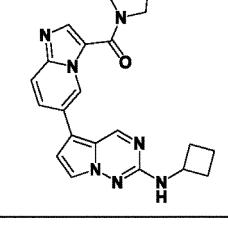
10

20

30

40

50

76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	

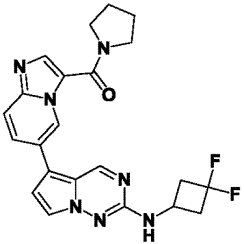
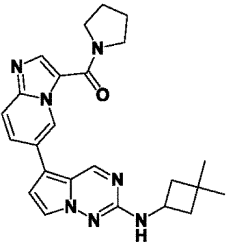
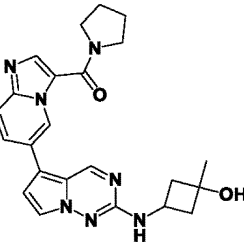
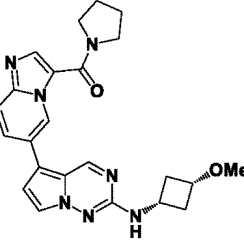
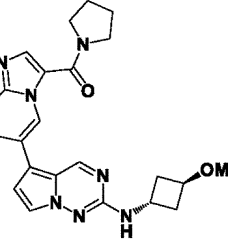
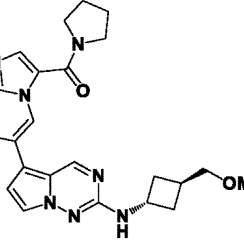
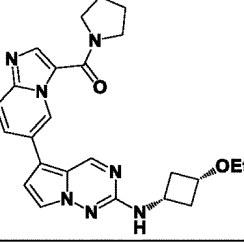
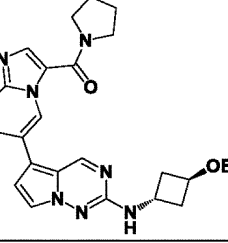
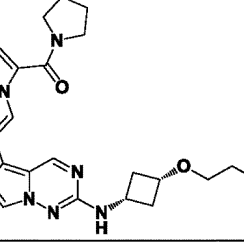
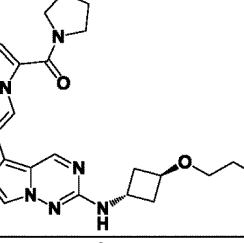
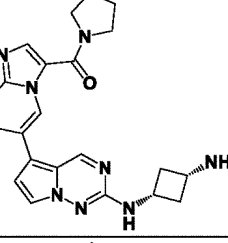
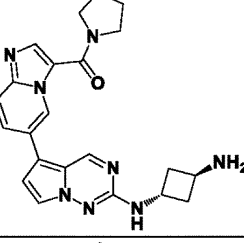
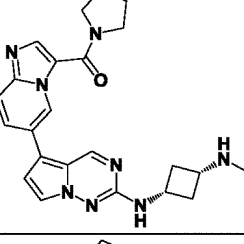
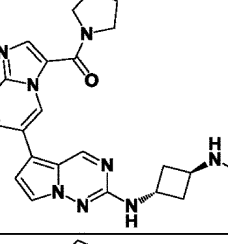
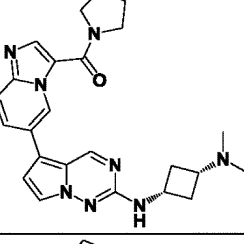
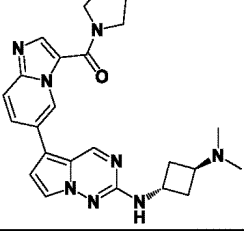
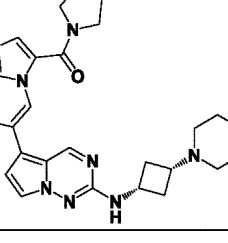
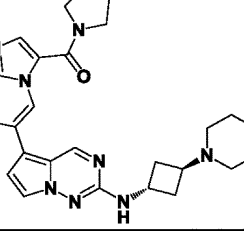
10

20

30

40

50

94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	

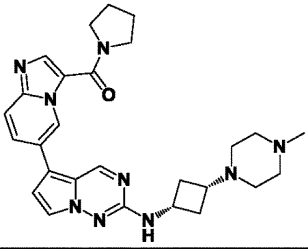
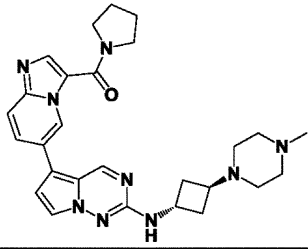
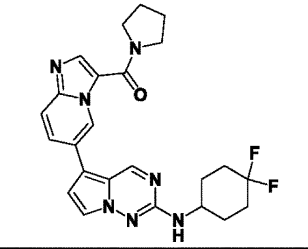
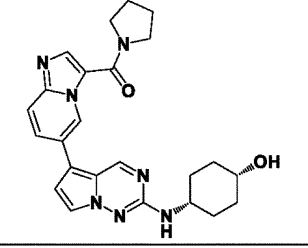
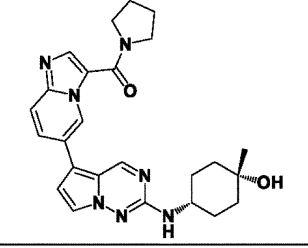
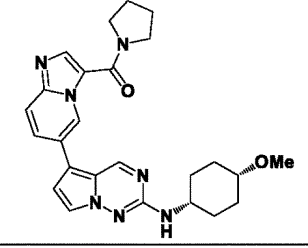
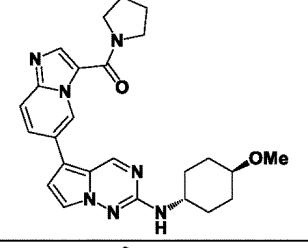
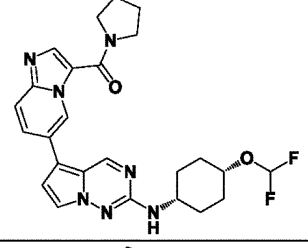
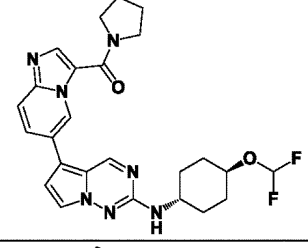
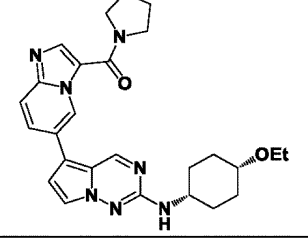
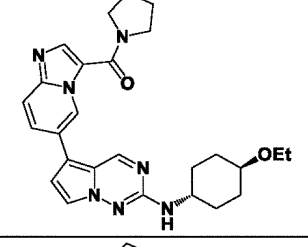
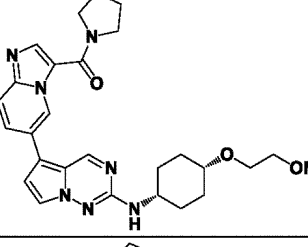
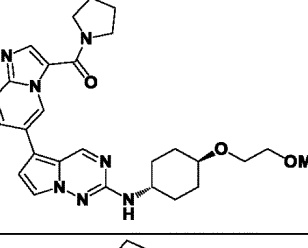
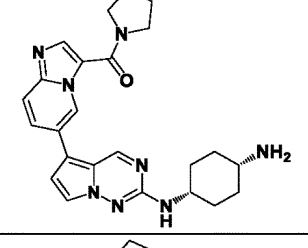
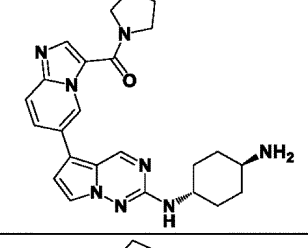
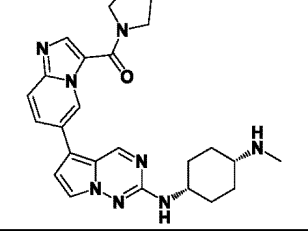
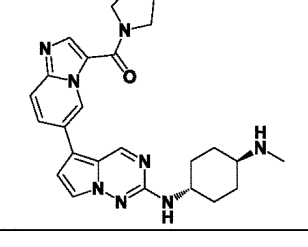
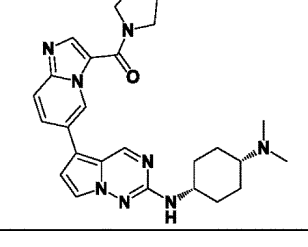
10

20

30

40

50

112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	

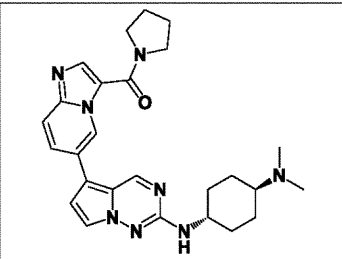
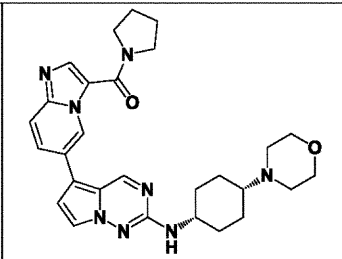
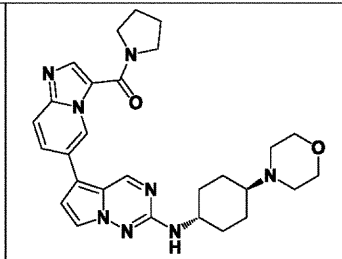
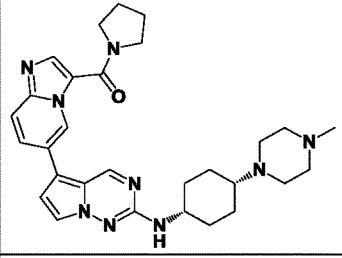
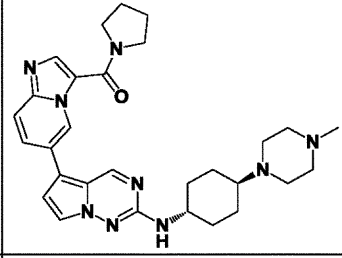
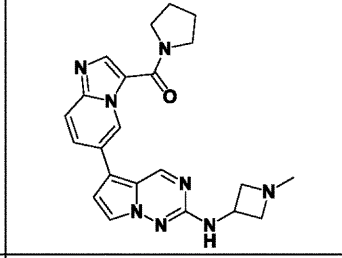
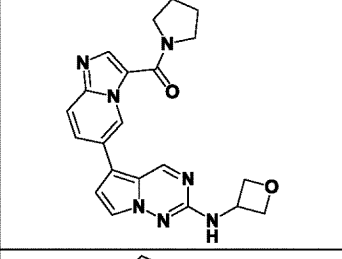
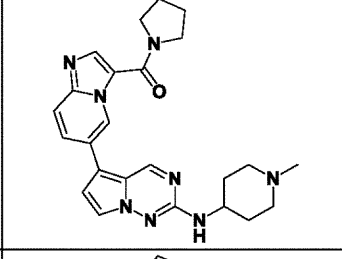
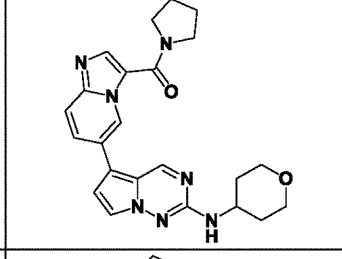
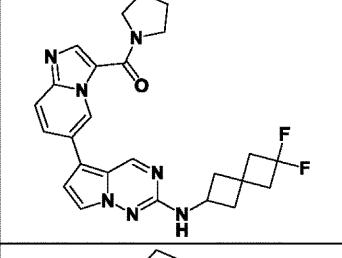
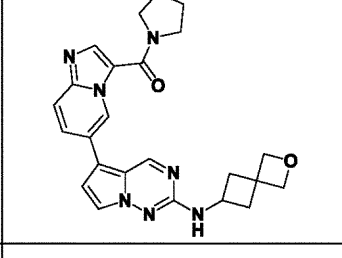
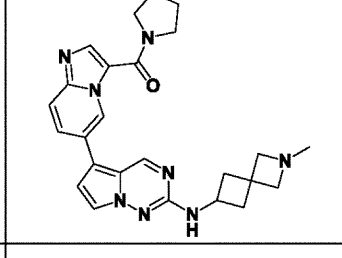
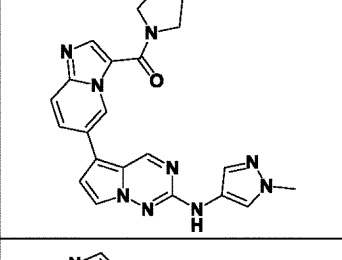
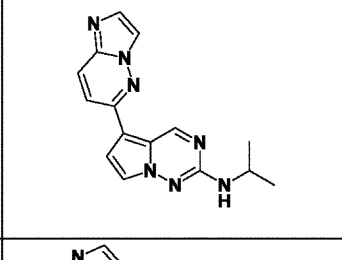
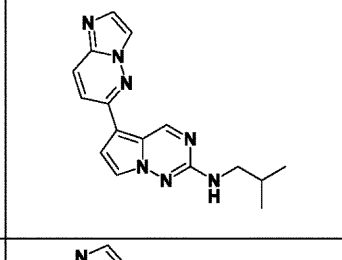
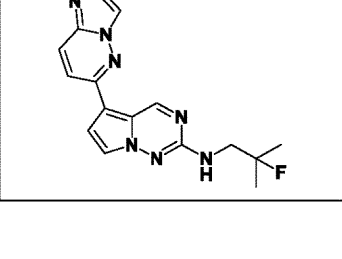
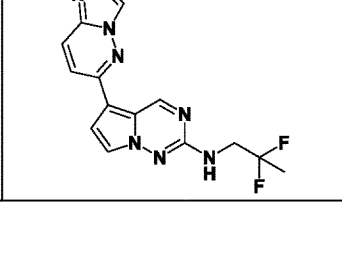
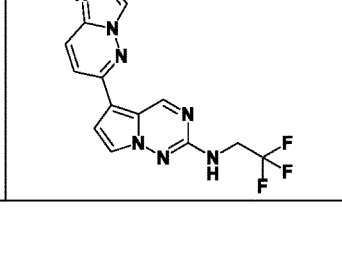
10

20

30

40

50

130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	

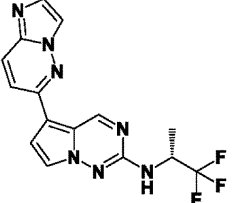
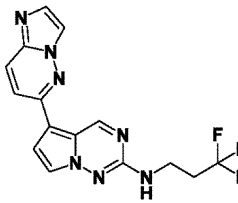
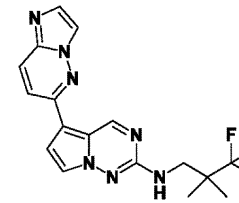
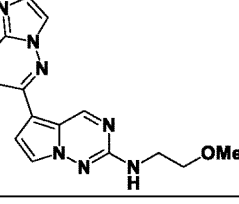
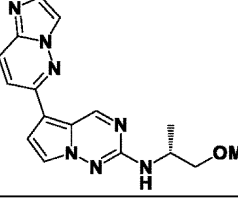
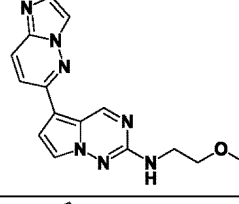
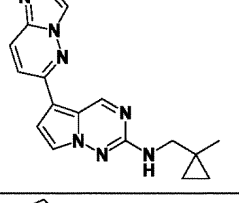
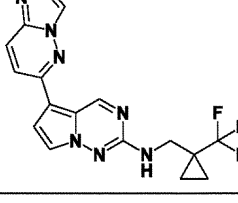
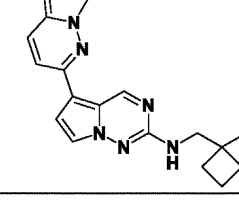
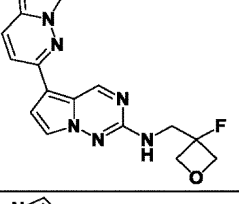
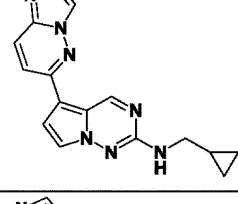
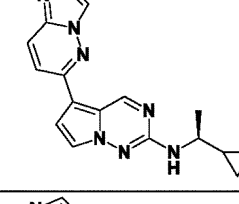
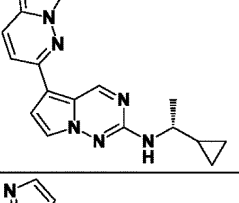
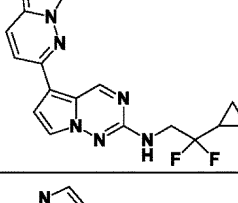
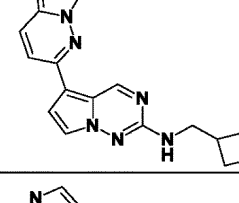
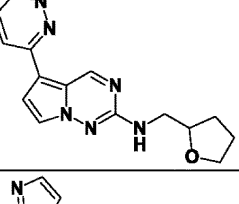
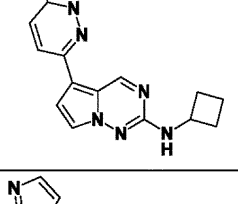
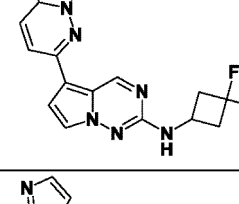
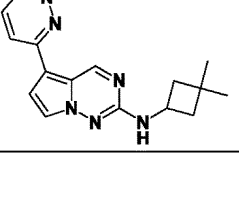
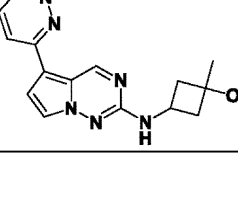
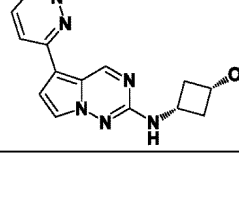
10

20

30

40

50

148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	

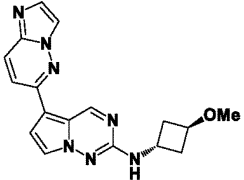
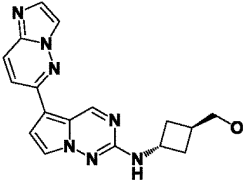
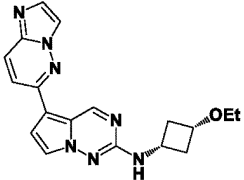
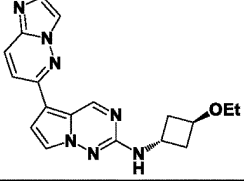
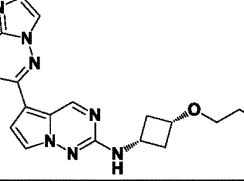
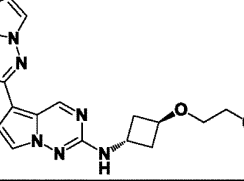
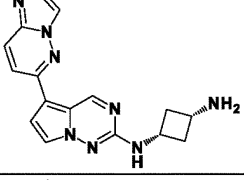
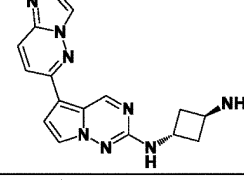
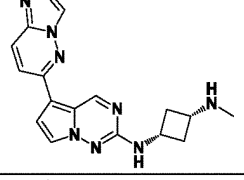
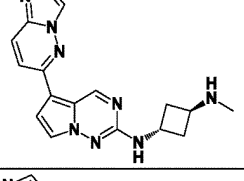
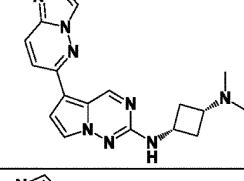
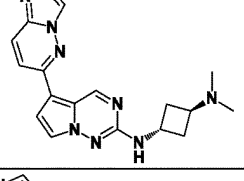
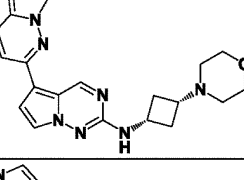
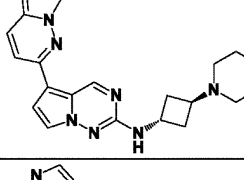
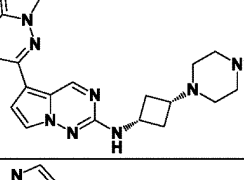
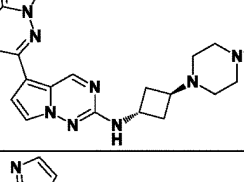
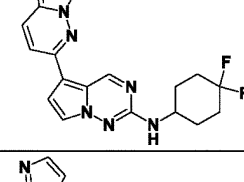
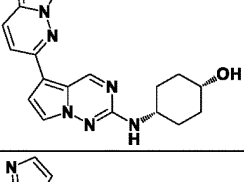
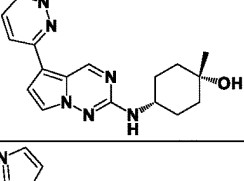
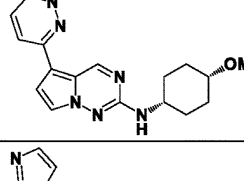
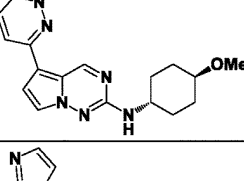
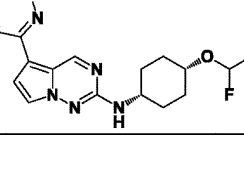
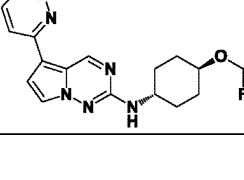
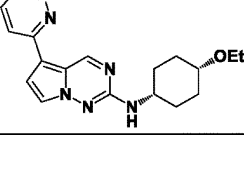
10

20

30

40

50

169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	

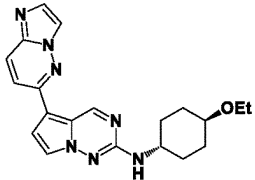
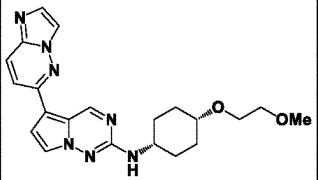
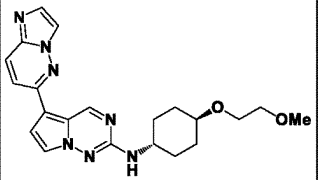
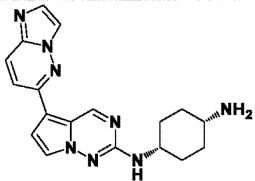
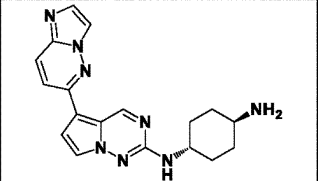
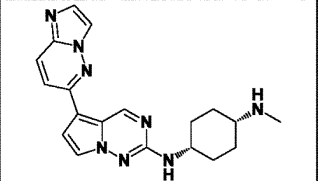
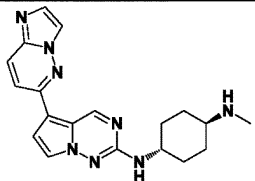
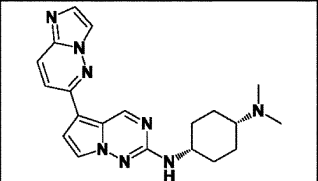
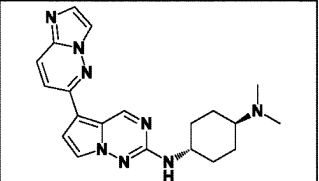
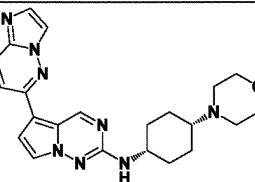
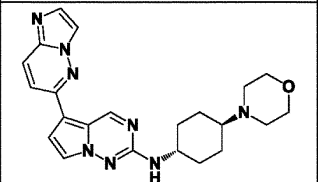
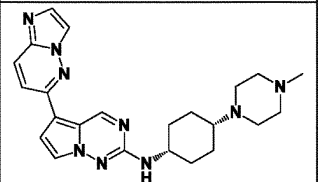
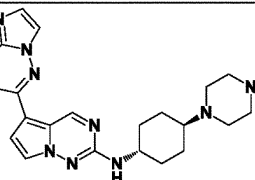
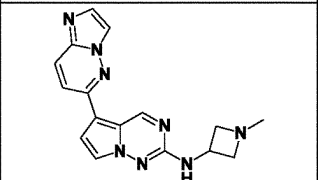
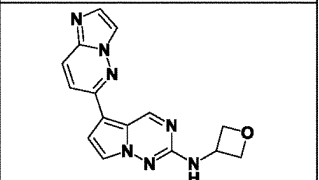
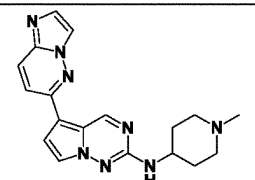
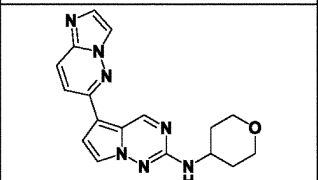
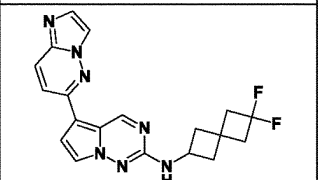
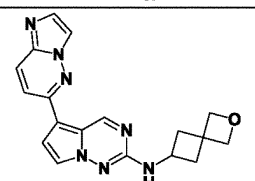
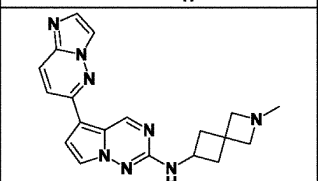
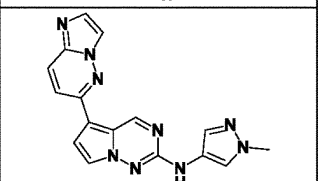
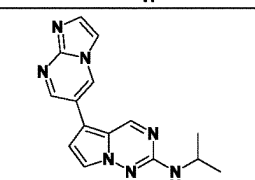
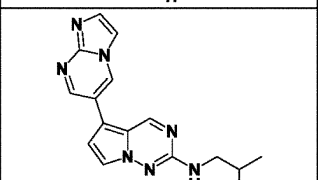
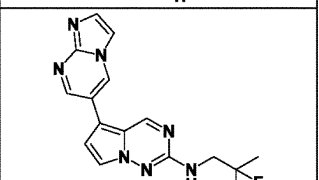
10

20

30

40

50

193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	

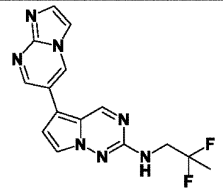
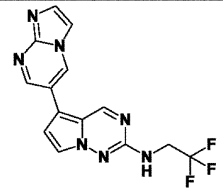
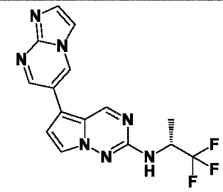
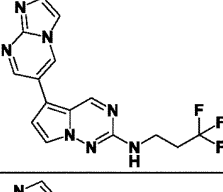
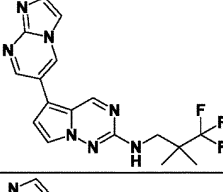
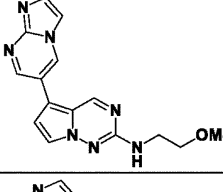
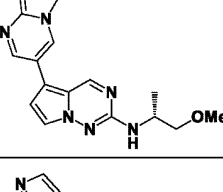
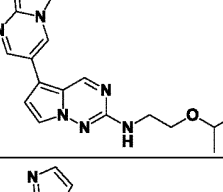
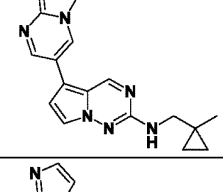
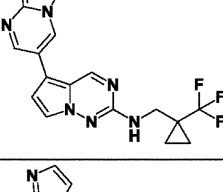
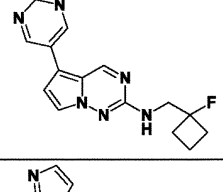
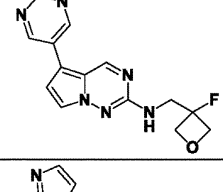
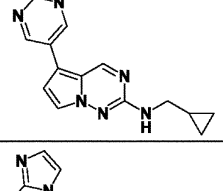
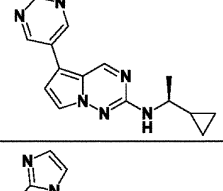
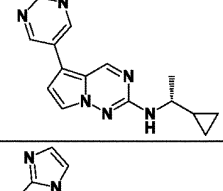
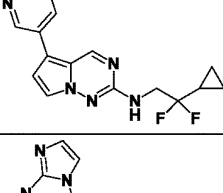
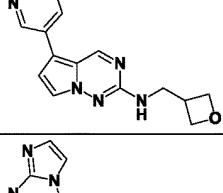
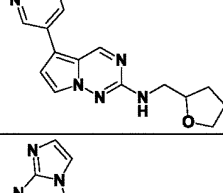
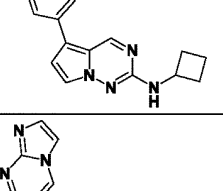
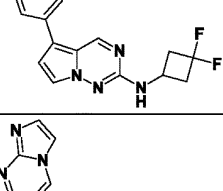
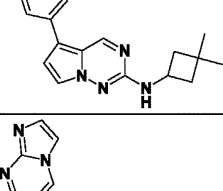
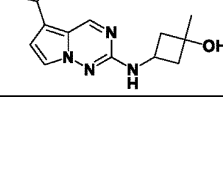
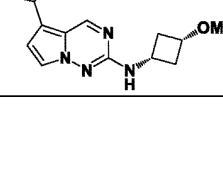
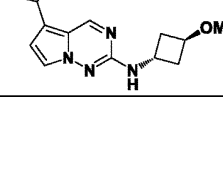
10

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	

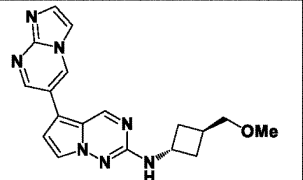
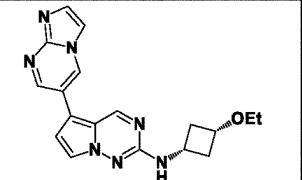
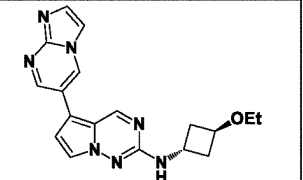
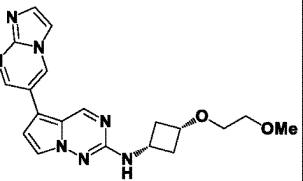
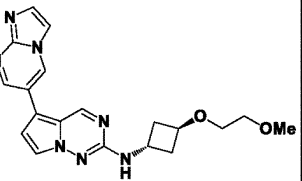
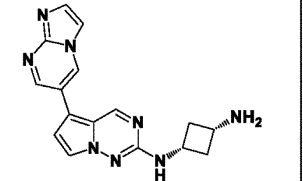
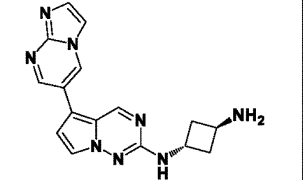
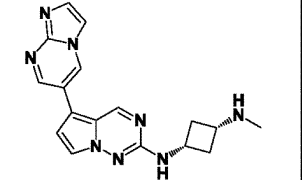
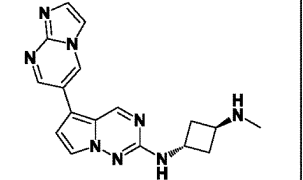
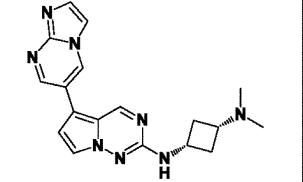
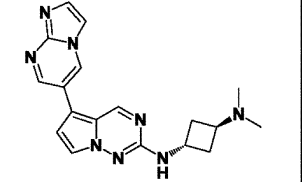
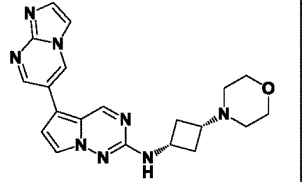
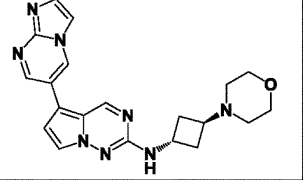
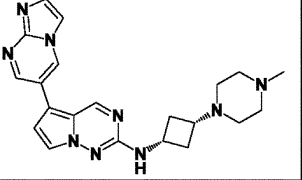
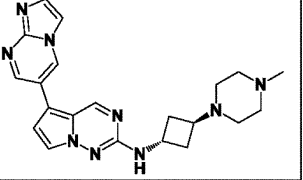
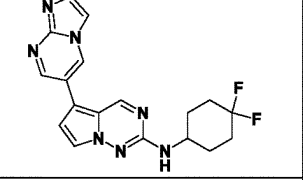
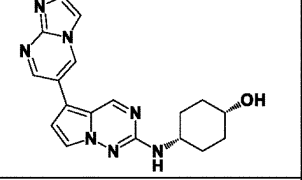
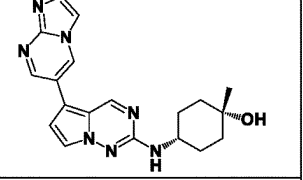
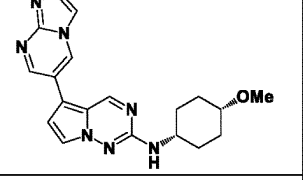
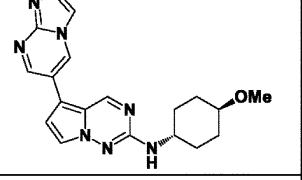
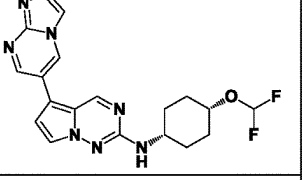
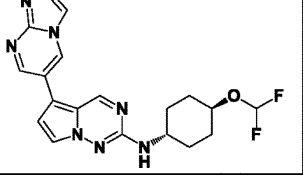
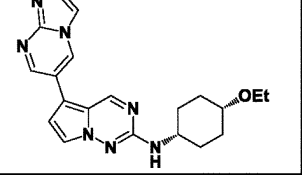
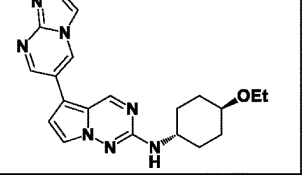
10

20

30

40

50

241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

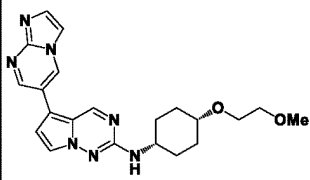
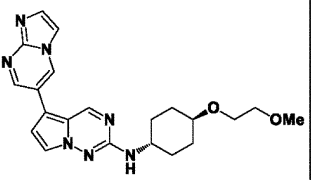
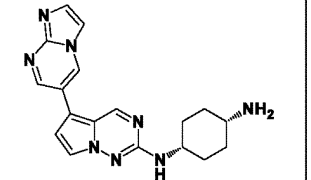
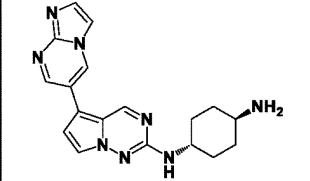
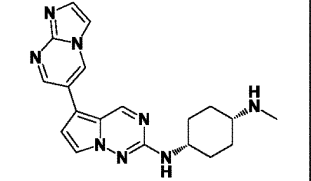
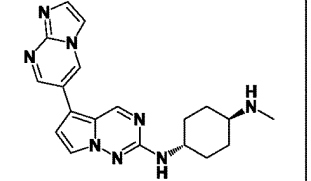
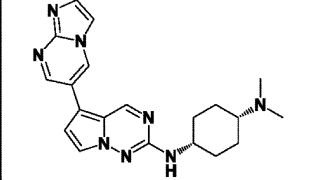
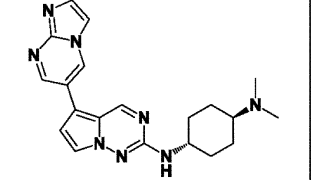
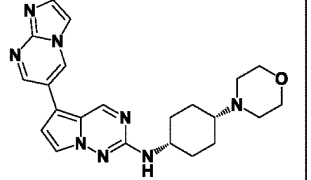
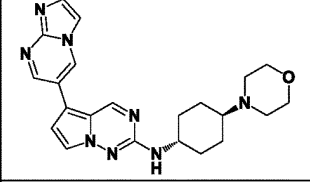
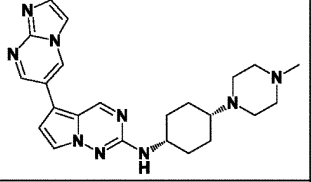
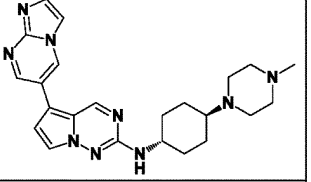
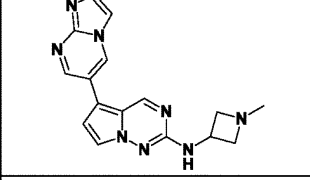
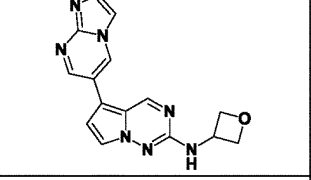
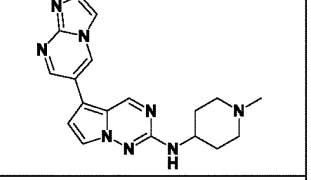
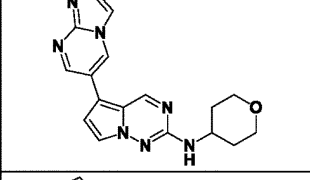
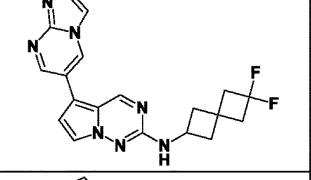
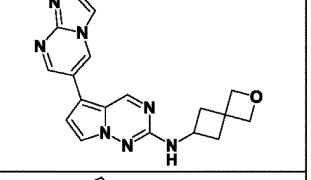
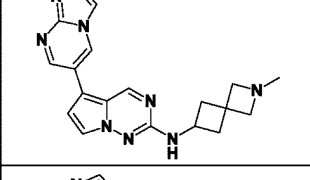
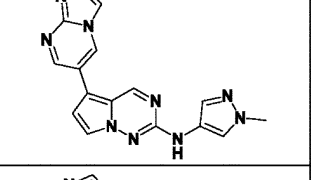
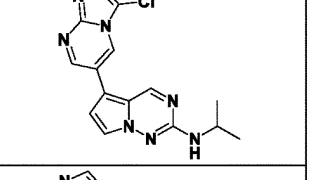
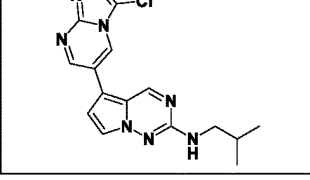
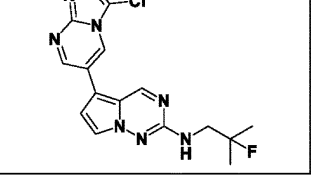
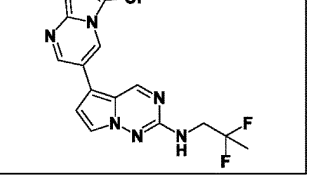
10

20

30

40

50

265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	
286		287		288	

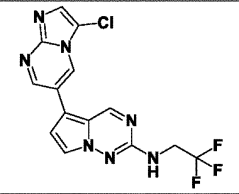
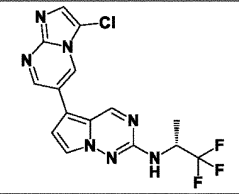
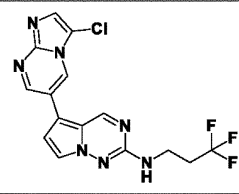
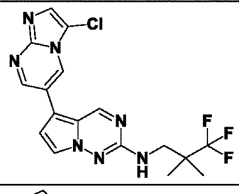
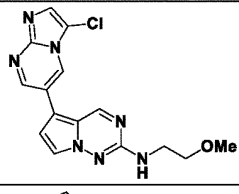
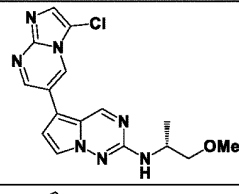
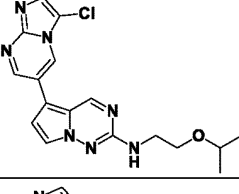
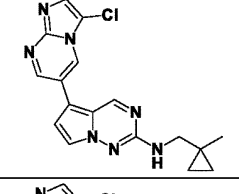
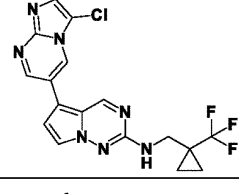
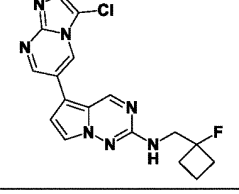
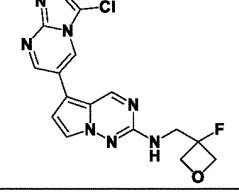
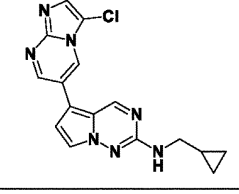
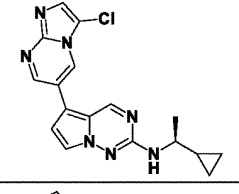
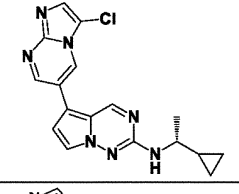
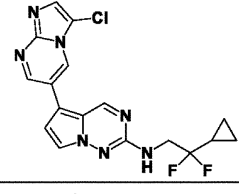
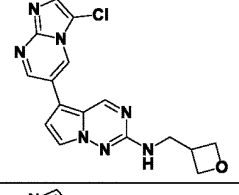
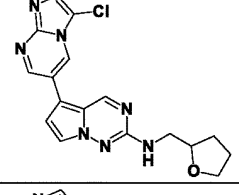
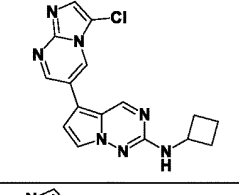
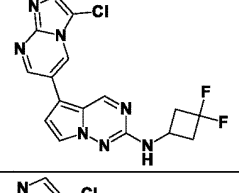
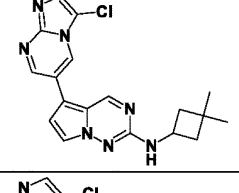
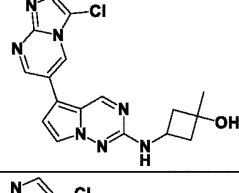
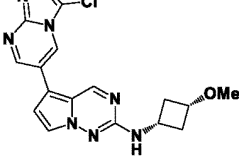
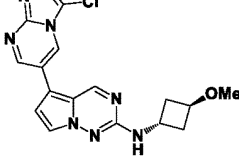
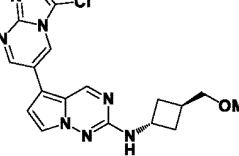
10

20

30

40

50

289		290		291	
292		293		294	
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	

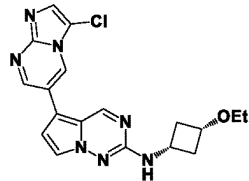
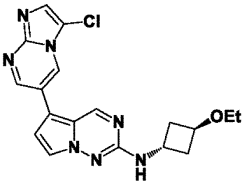
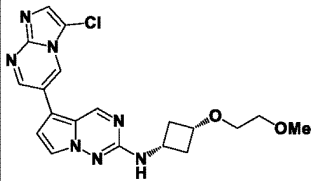
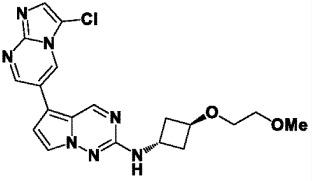
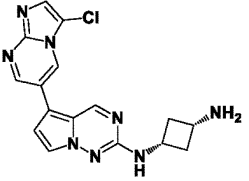
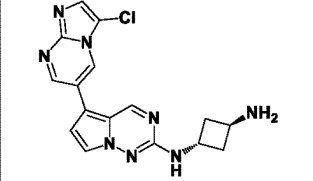
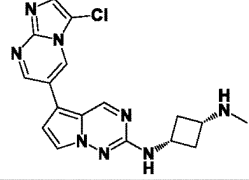
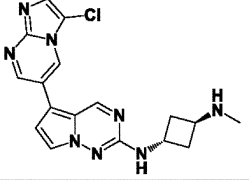
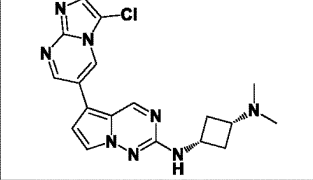
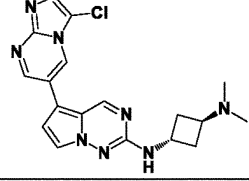
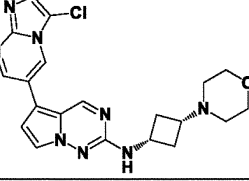
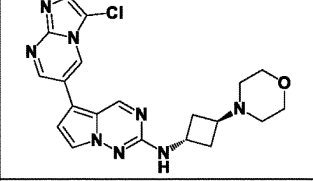
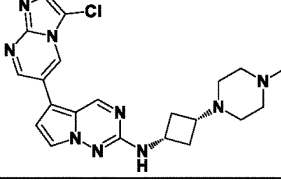
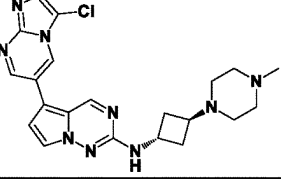
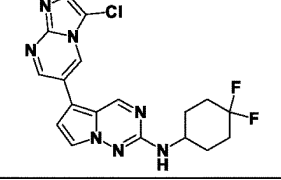
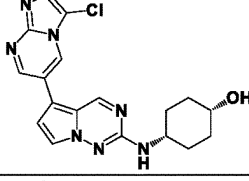
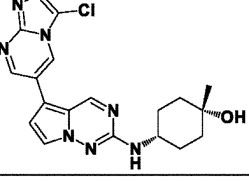
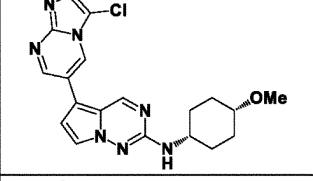
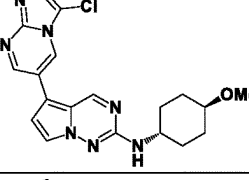
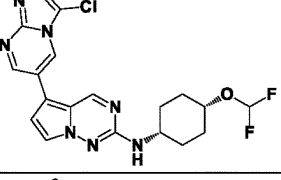
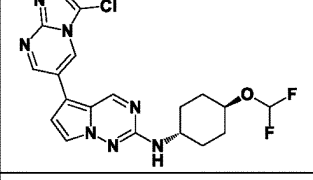
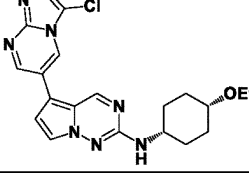
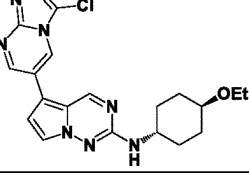
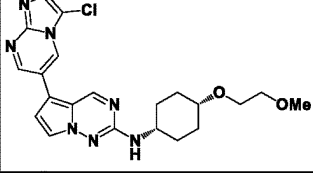
10

20

30

40

50

313		314		315	
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	

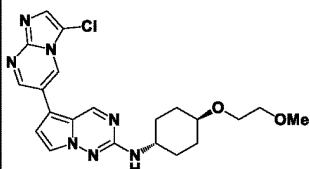
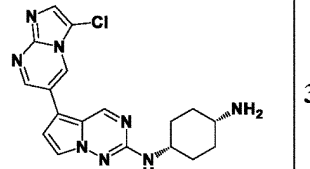
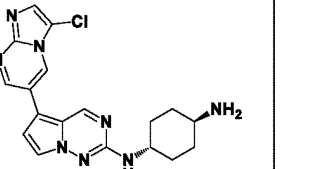
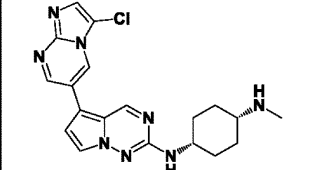
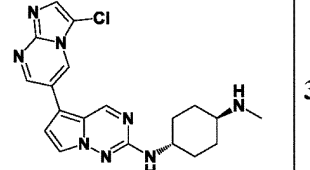
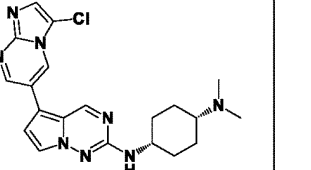
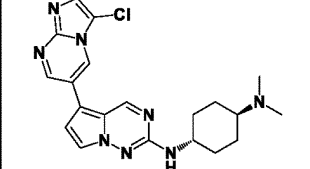
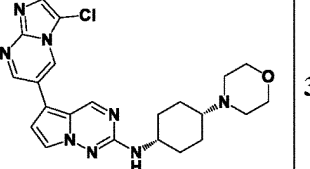
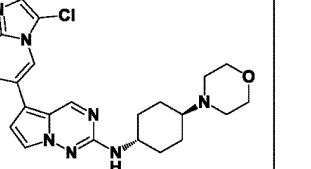
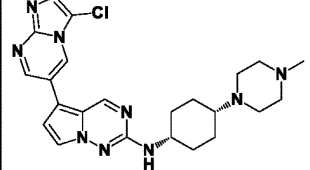
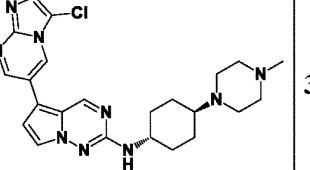
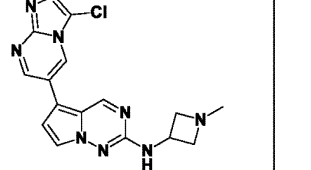
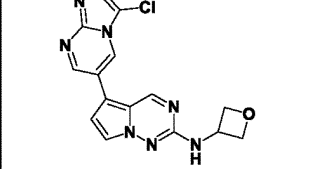
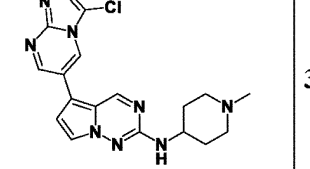
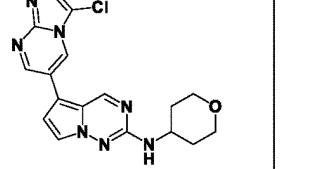
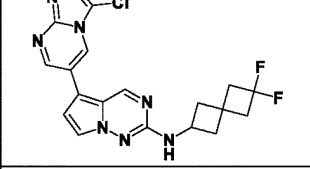
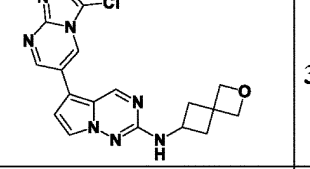
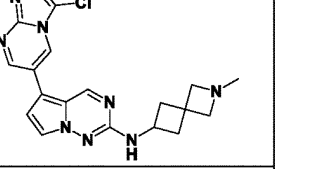
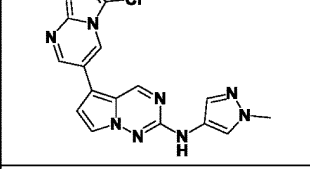
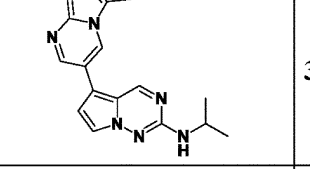
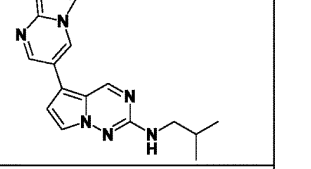
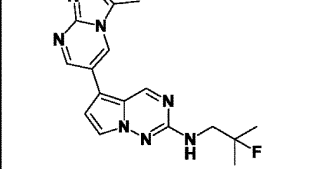
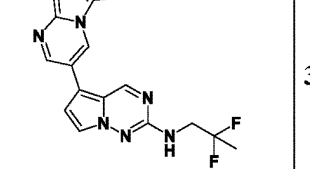
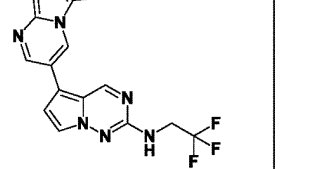
10

20

30

40

50

337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	
346		347		348	
349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	

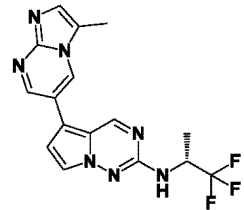
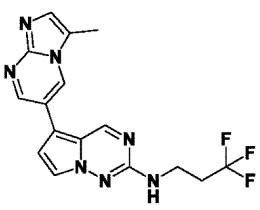
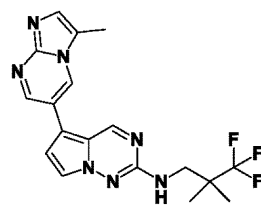
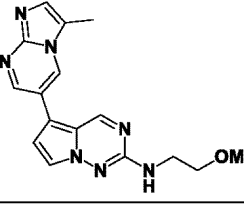
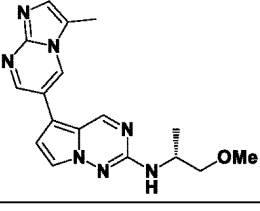
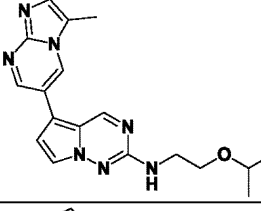
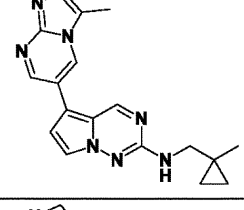
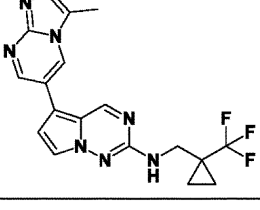
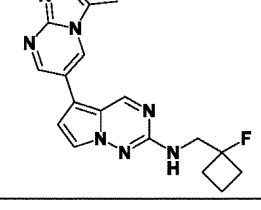
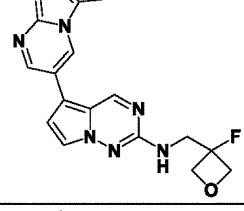
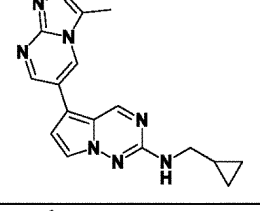
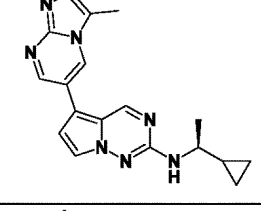
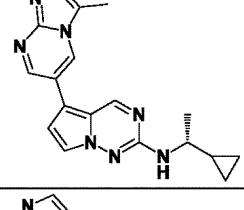
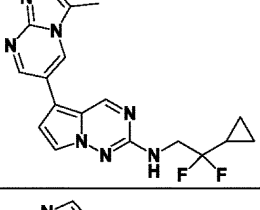
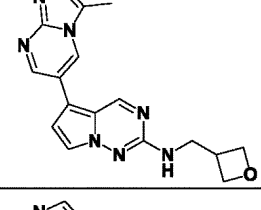
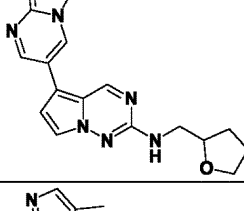
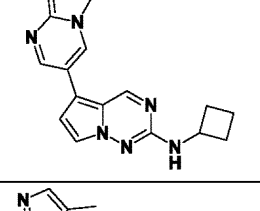
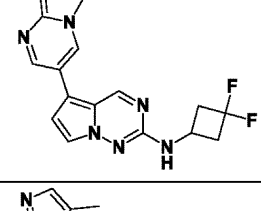
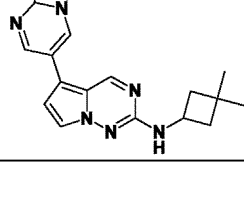
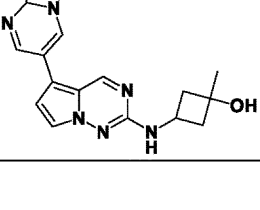
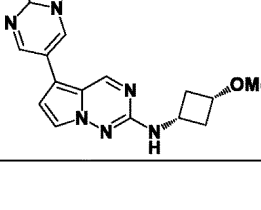
10

20

30

40

50

361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	
370		371		372	
373		374		375	
376		377		378	
379		380		381	

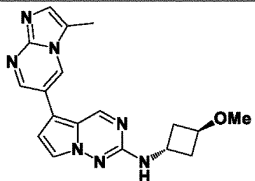
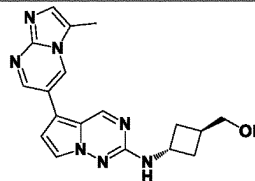
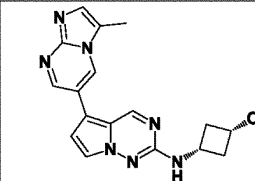
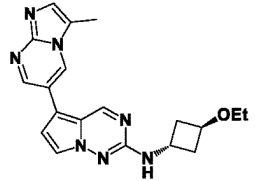
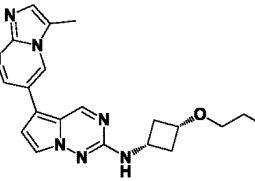
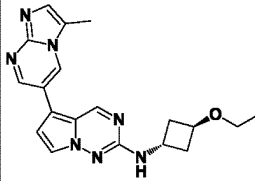
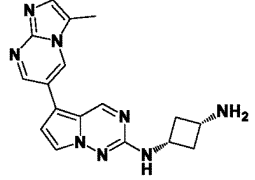
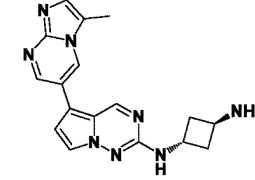
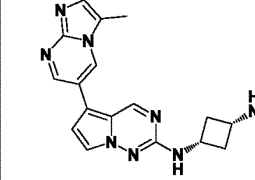
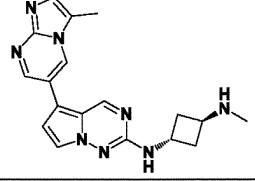
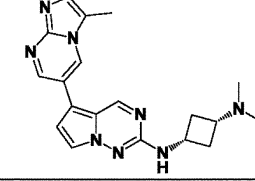
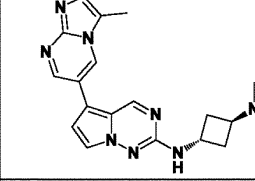
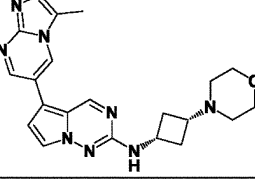
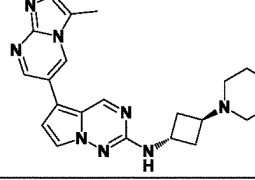
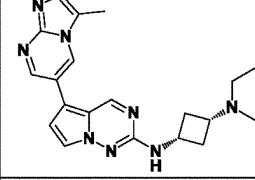
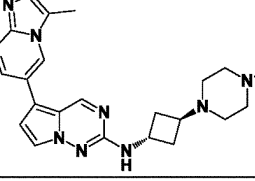
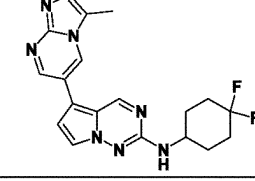
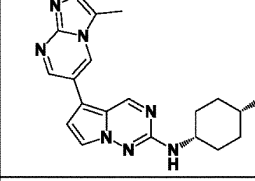
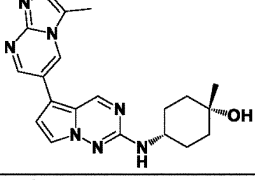
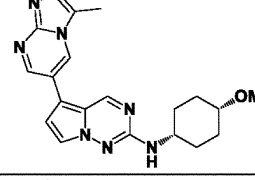
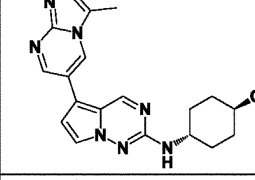
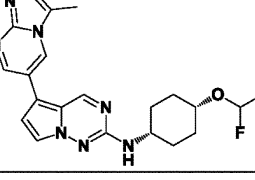
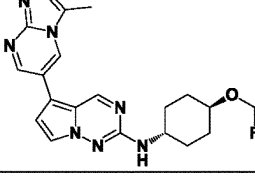
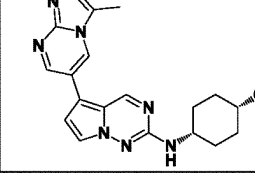
10

20

30

40

50

382		383		384	
385		386		387	
388		389		390	
391		392		393	
394		395		396	
397		398		399	
400		401		402	
403		404		405	

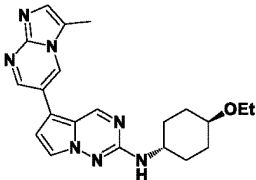
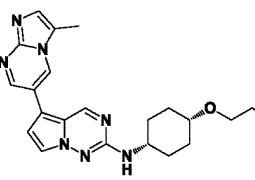
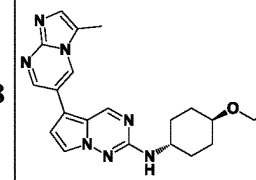
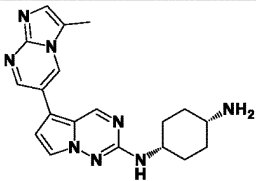
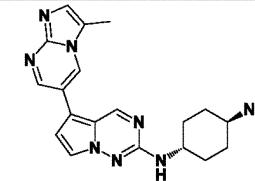
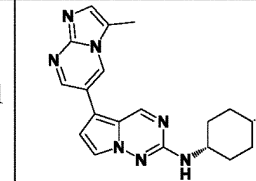
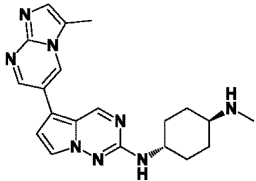
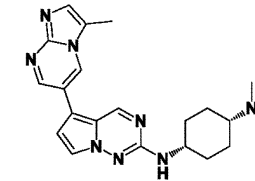
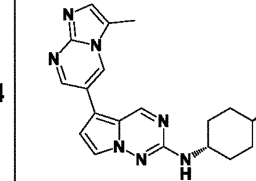
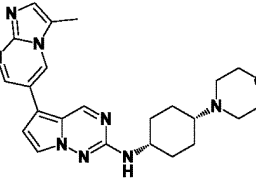
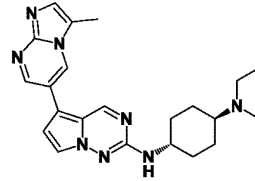
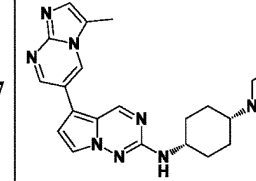
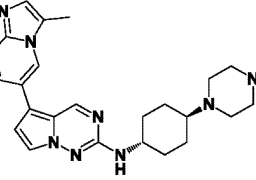
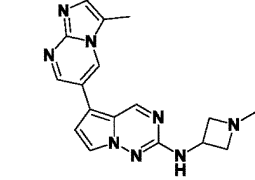
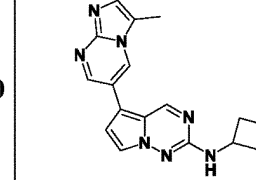
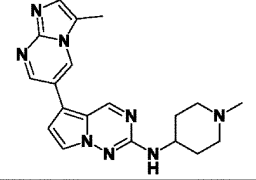
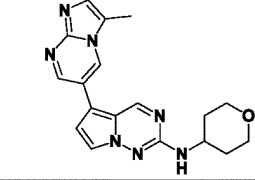
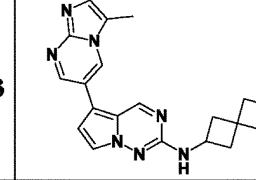
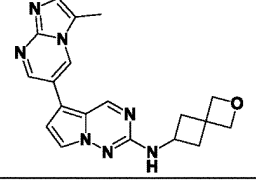
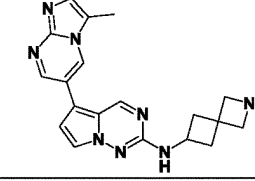
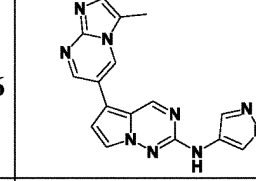
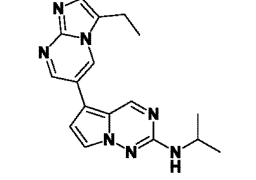
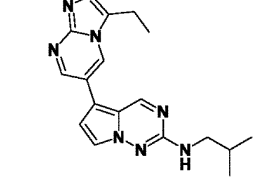
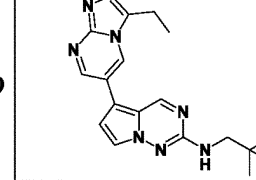
10

20

30

40

50

406		407		408	
409		410		411	
412		413		414	
415		416		417	
418		419		420	
421		422		423	
424		425		426	
427		428		429	

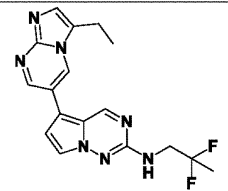
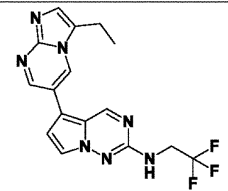
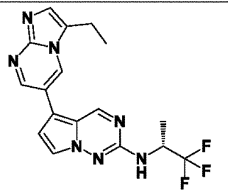
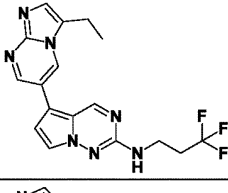
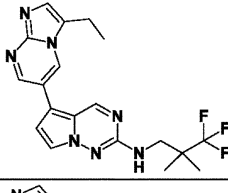
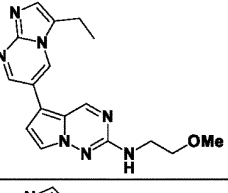
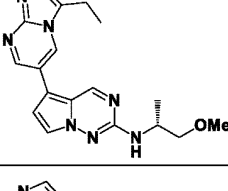
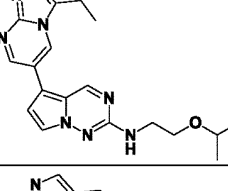
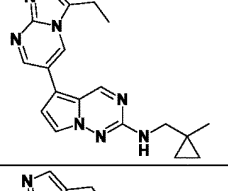
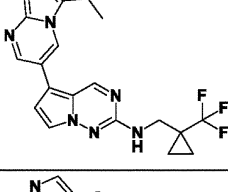
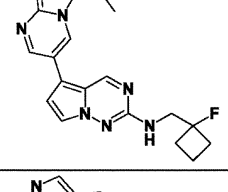
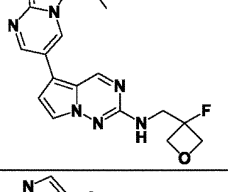
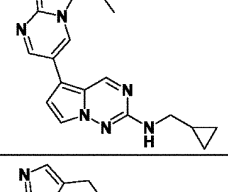
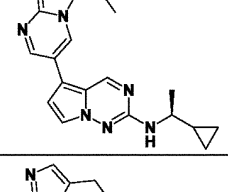
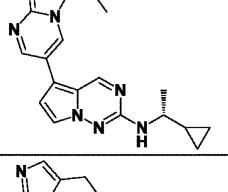
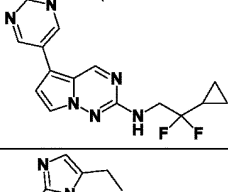
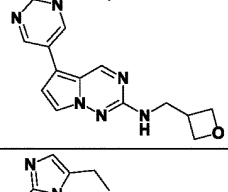
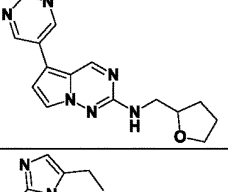
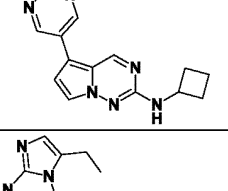
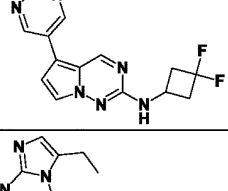
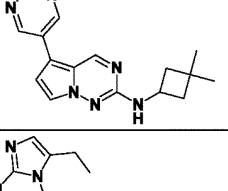
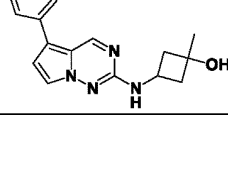
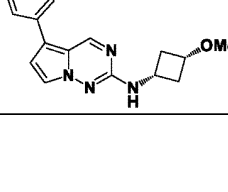
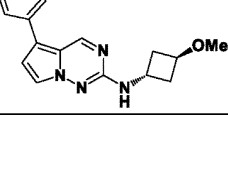
10

20

30

40

50

430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	
445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	

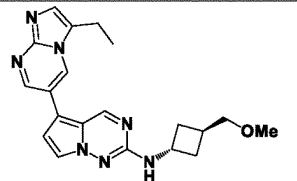
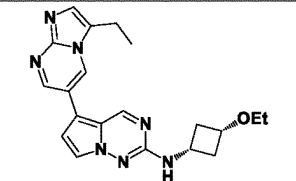
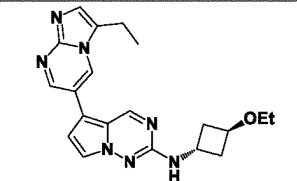
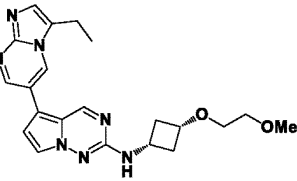
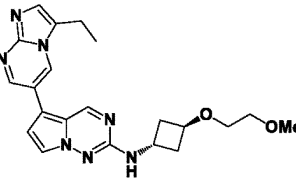
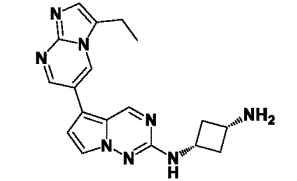
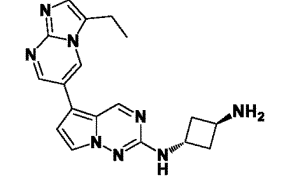
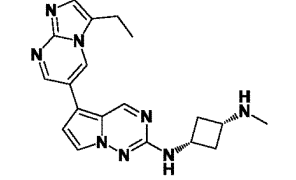
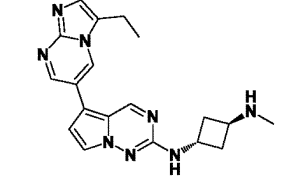
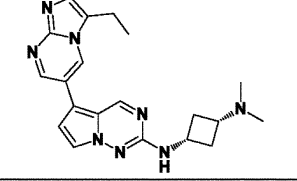
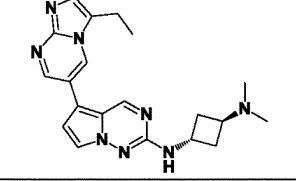
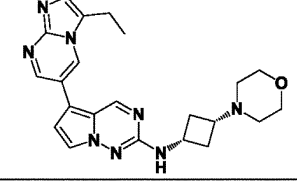
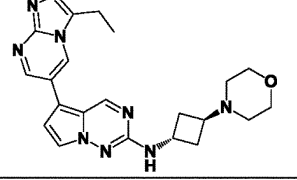
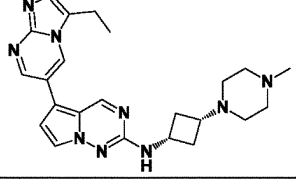
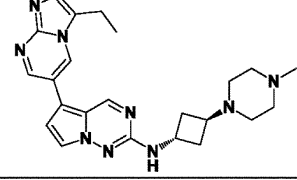
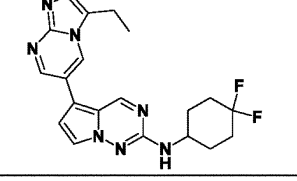
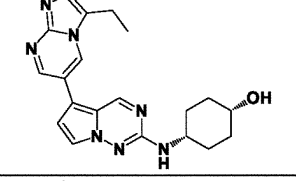
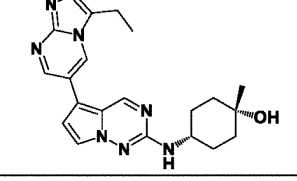
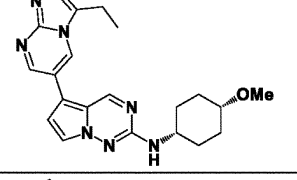
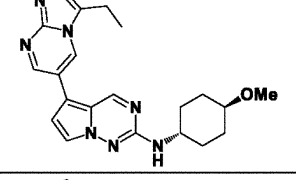
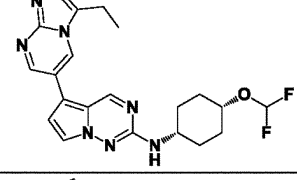
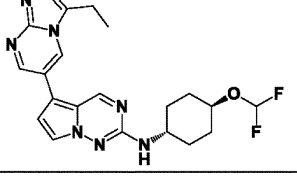
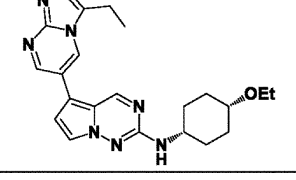
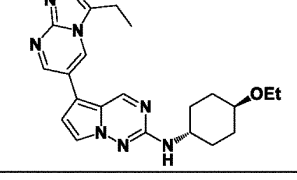
10

20

30

40

50

454		455		456	
457		458		459	
460		461		462	
463		464		465	
466		467		468	
469		470		471	
472		473		474	
475		476		477	

10

20

30

40

50

478		479		480	
481		482		483	
484		485		486	
487		488		489	
490		491		492	
493		494		495	
496		497		498	
499		500		501	

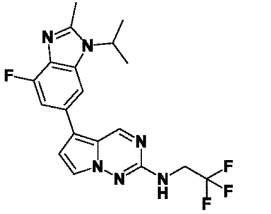
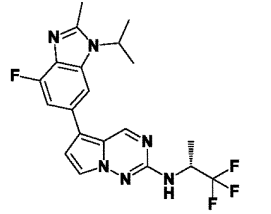
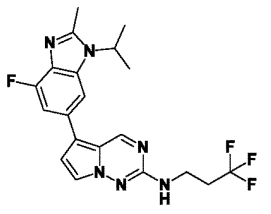
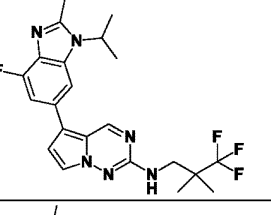
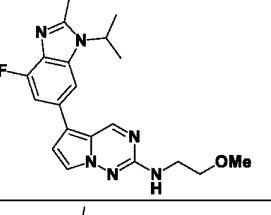
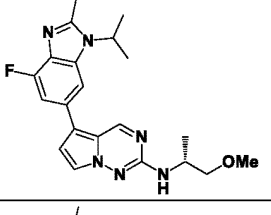
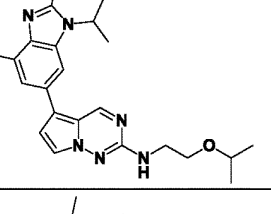
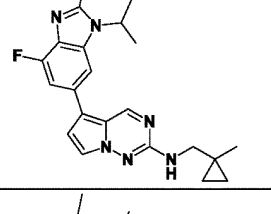
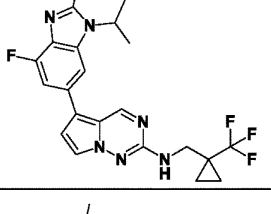
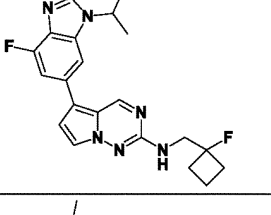
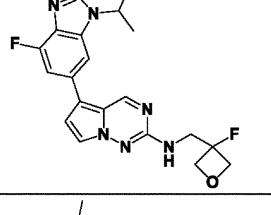
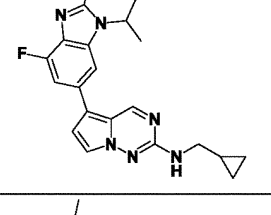
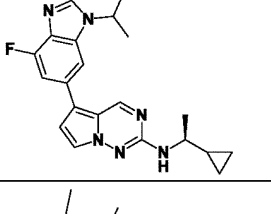
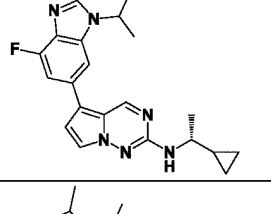
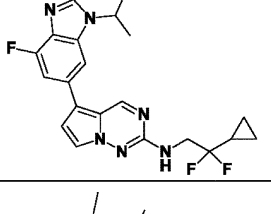
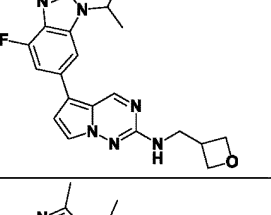
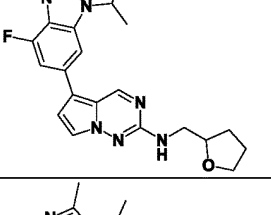
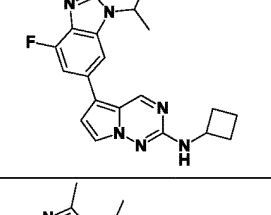
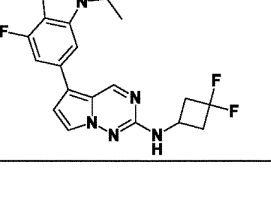
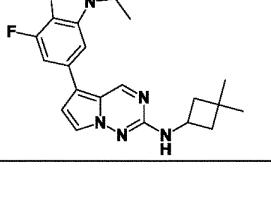
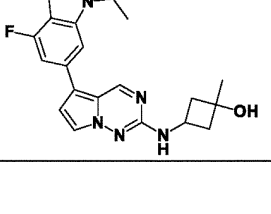
10

20

30

40

50

502		503		504	
505		506		507	
508		509		510	
511		512		513	
514		515		516	
517		518		519	
520		521		522	

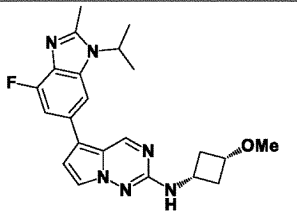
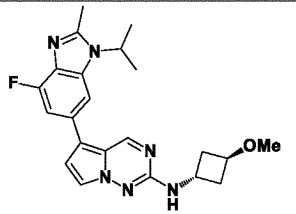
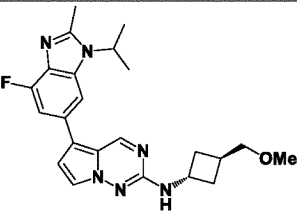
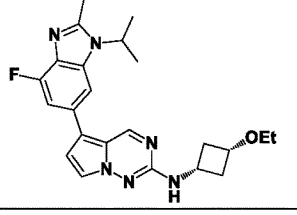
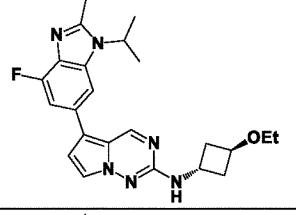
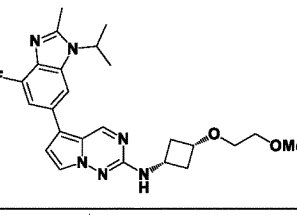
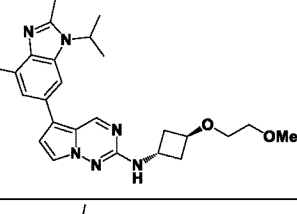
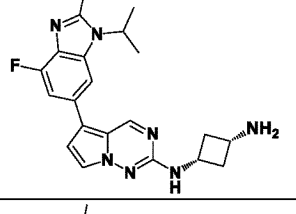
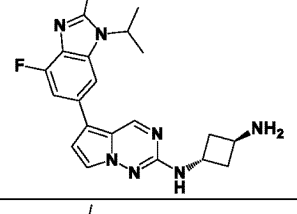
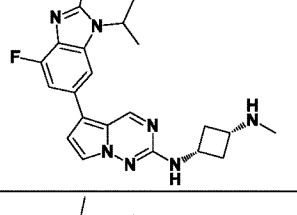
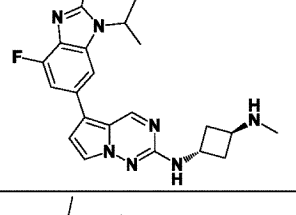
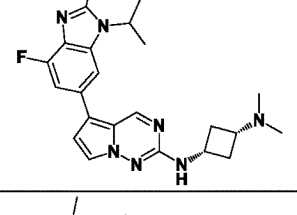
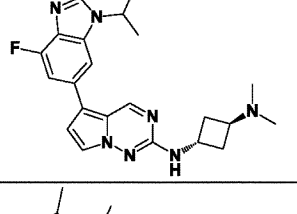
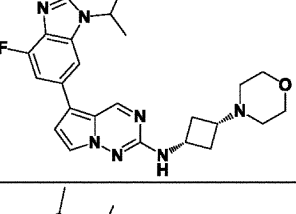
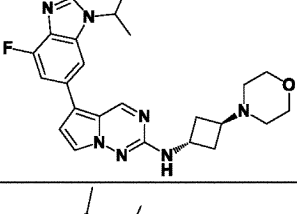
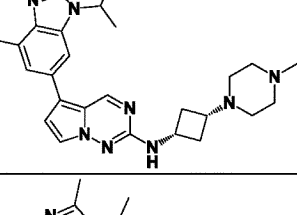
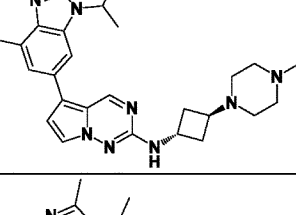
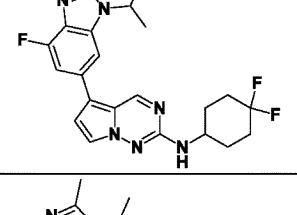
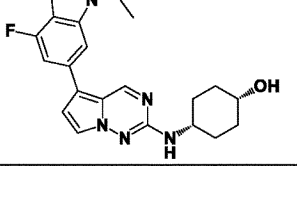
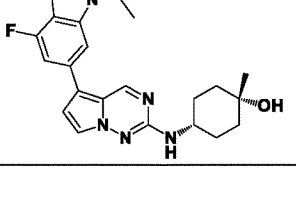
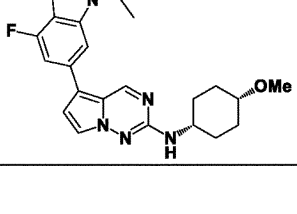
10

20

30

40

50

523		524		525	
526		527		528	
529		530		531	
532		533		534	
535		536		537	
538		539		540	
541		542		543	

10

20

30

40

50

544		545		546	
547		548		549	
550		551		552	
553		554		555	
556		557		558	
559		560		561	
562		563		564	

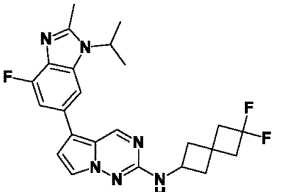
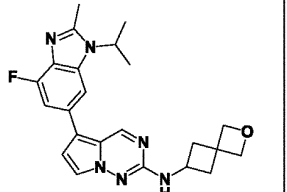
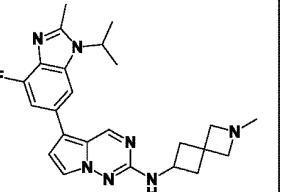
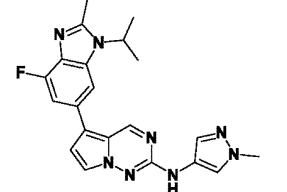
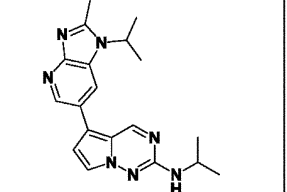
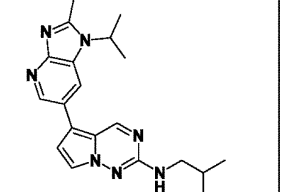
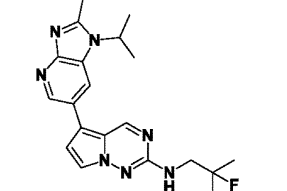
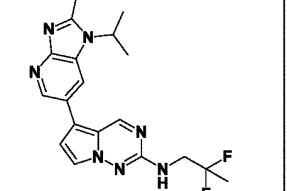
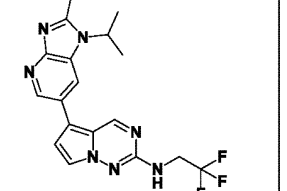
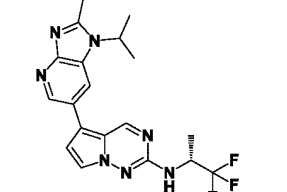
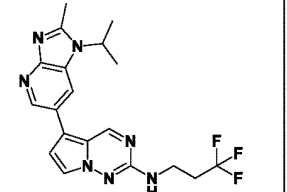
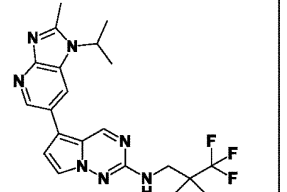
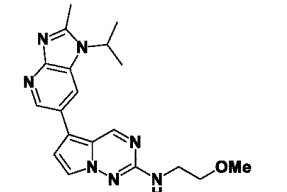
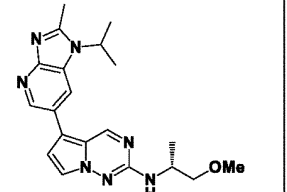
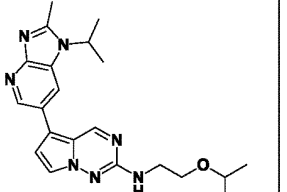
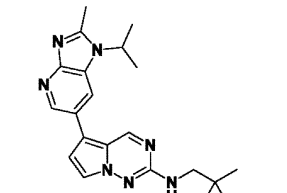
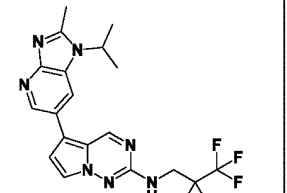
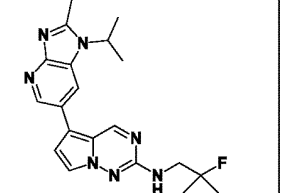
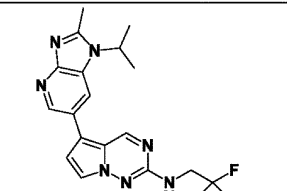
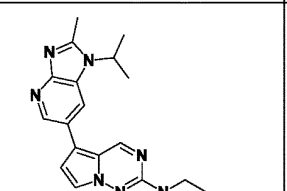
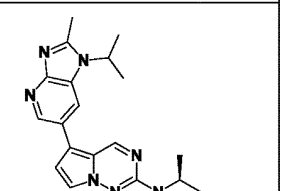
10

20

30

40

50

565		566		567	
568		569		570	
571		572		573	
574		575		576	
577		578		579	
580		581		582	
583		584		585	

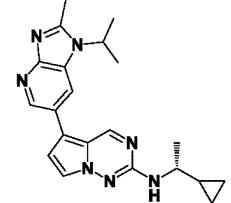
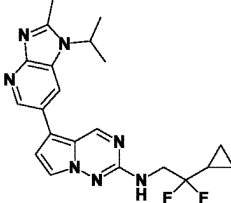
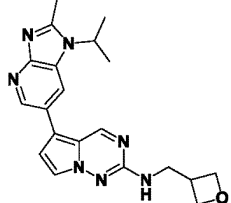
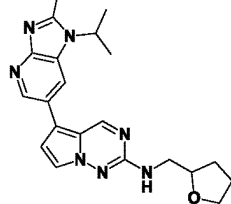
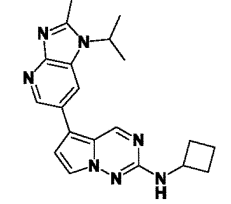
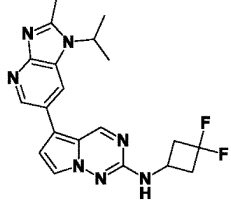
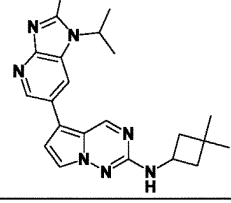
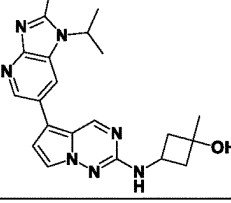
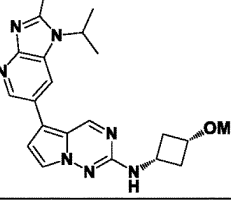
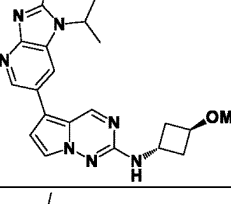
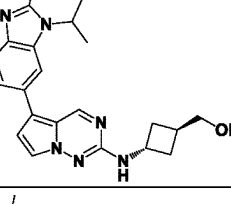
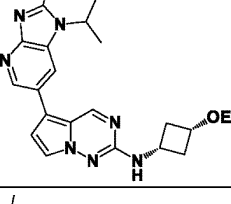
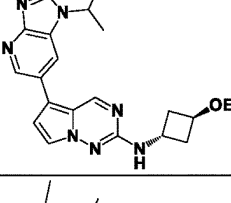
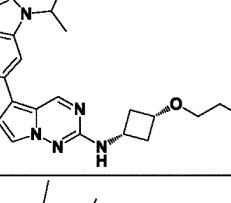
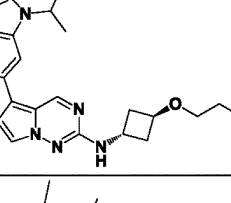
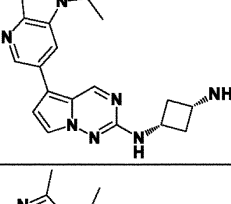
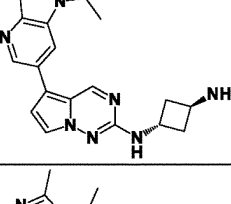
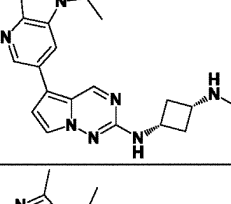
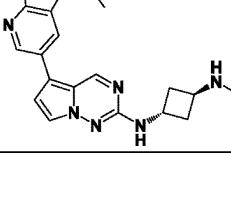
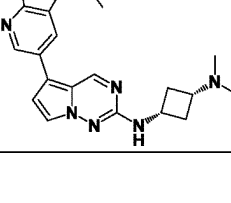
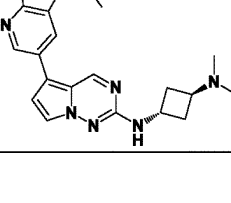
10

20

30

40

50

586		587		588	
589		590		591	
592		593		594	
595		596		597	
598		599		600	
601		602		603	
604		605		606	

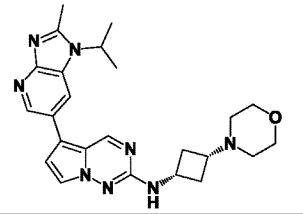
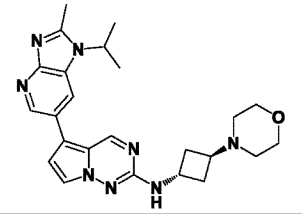
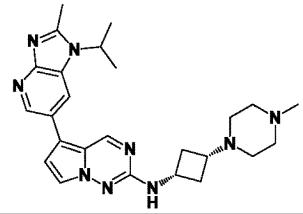
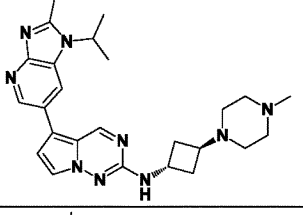
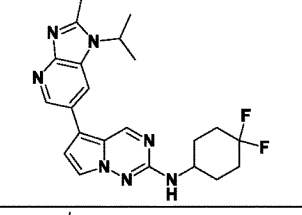
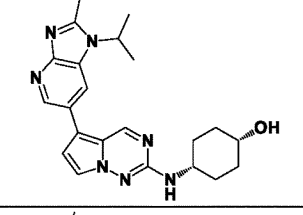
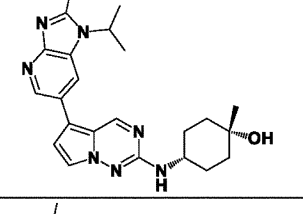
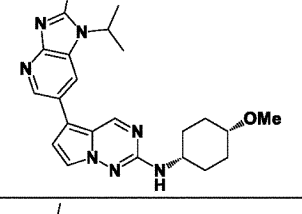
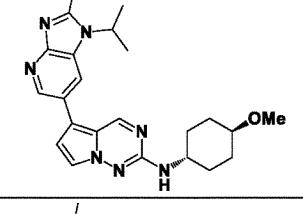
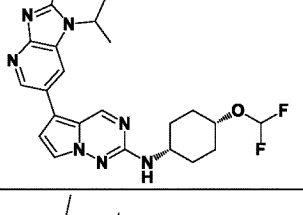
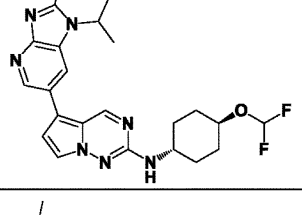
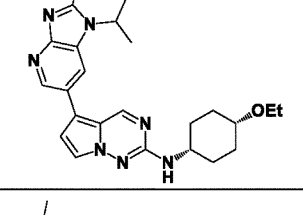
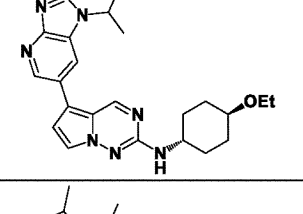
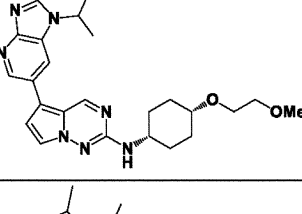
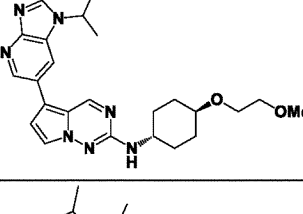
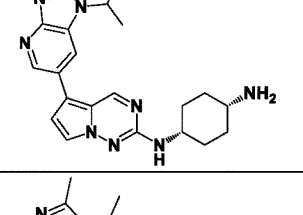
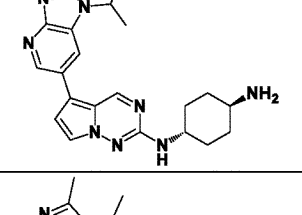
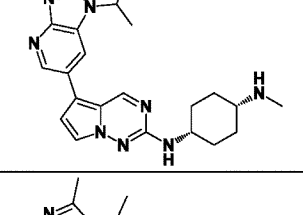
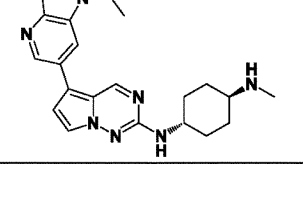
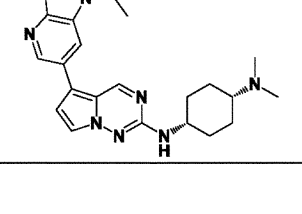
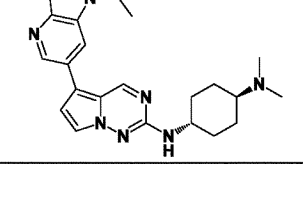
10

20

30

40

50

607		608		609	
610		611		612	
613		614		615	
616		617		618	
619		620		621	
622		623		624	
625		626		627	

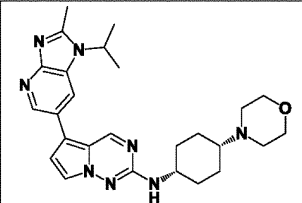
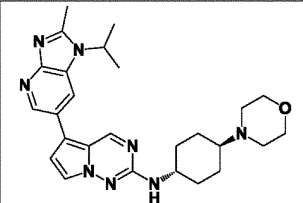
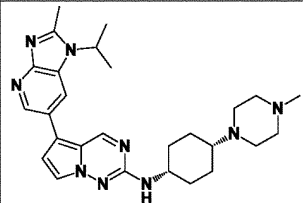
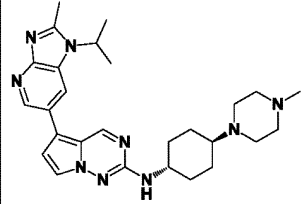
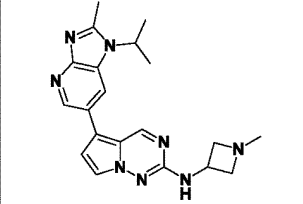
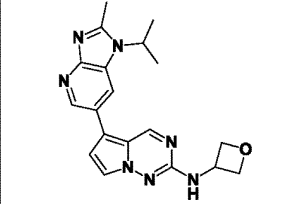
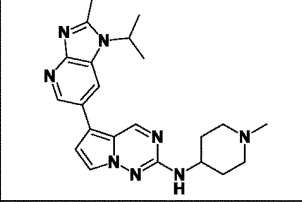
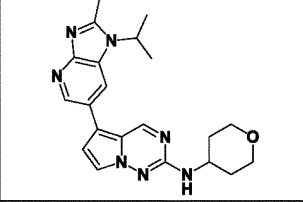
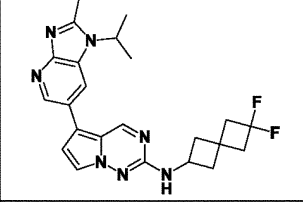
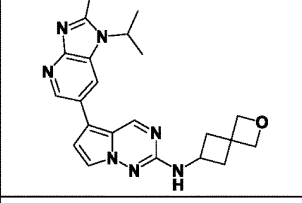
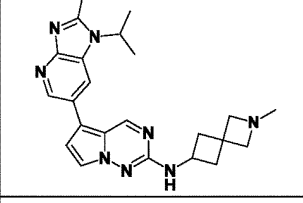
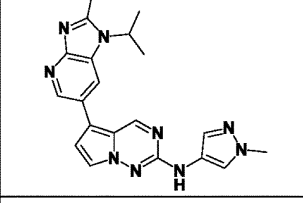
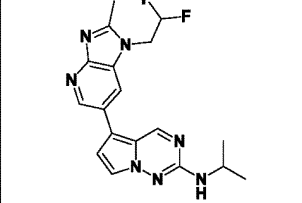
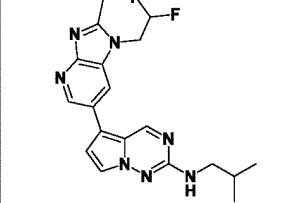
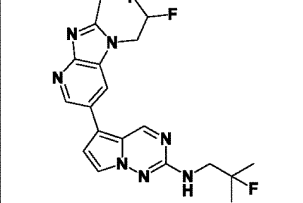
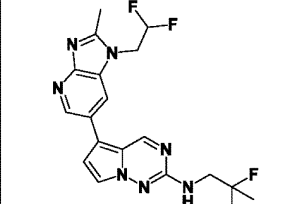
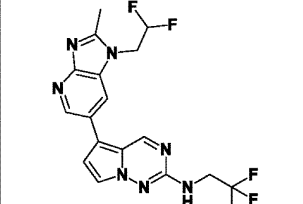
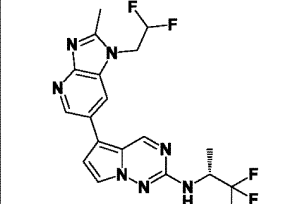
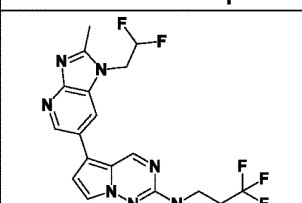
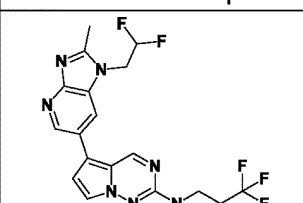
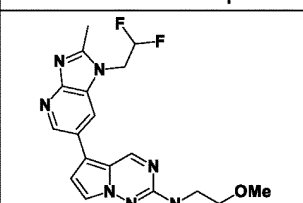
10

20

30

40

50

628		629		630	
631		632		633	
634		635		636	
637		638		639	
640		641		642	
643		644		645	
646		647		648	

10

20

30

40

50

649		650		651	
652		653		654	
655		656		657	
658		659		660	
661		662		663	
664		665		666	

10

20

30

40

50

667		668		669	
670		671		672	
673		674		675	
676		677		678	
679		680		681	
682		683		684	
685		686		687	

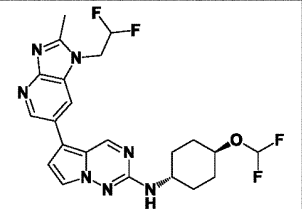
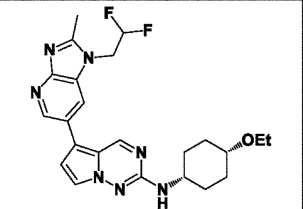
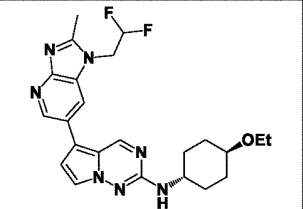
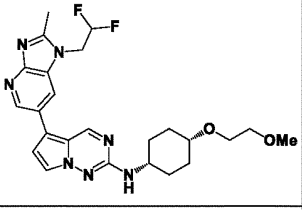
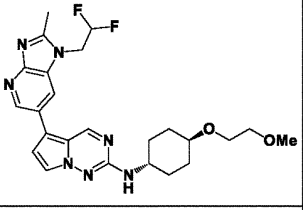
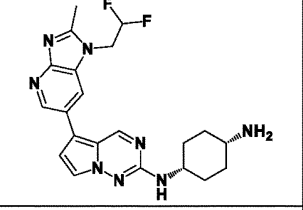
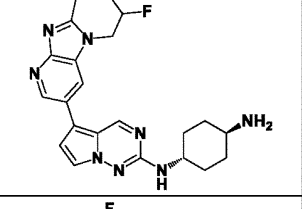
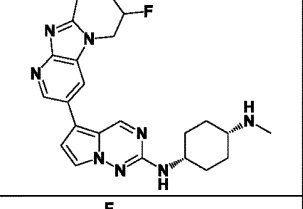
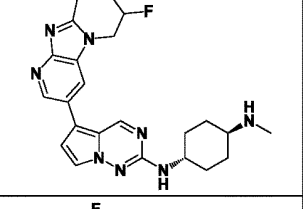
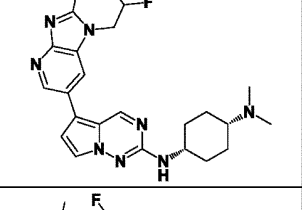
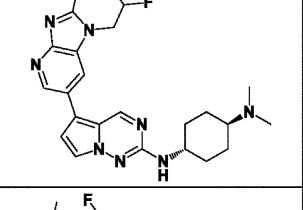
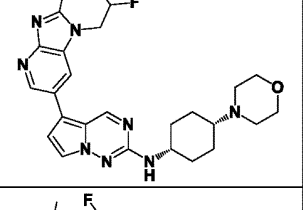
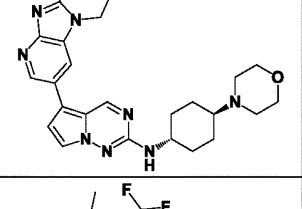
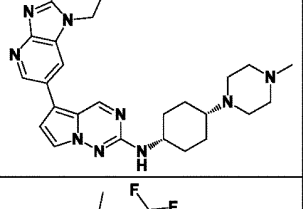
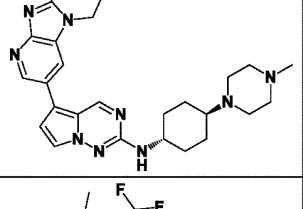
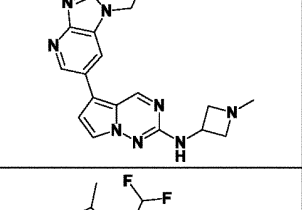
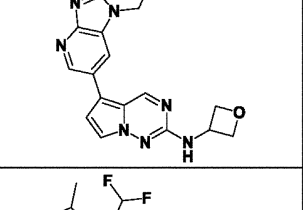
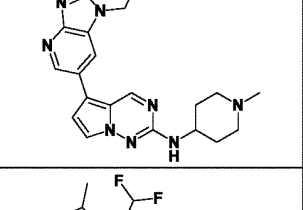
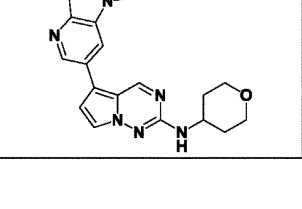
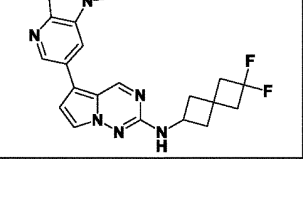
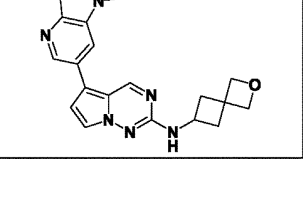
10

20

30

40

50

688		689		690	
691		692		693	
694		695		696	
697		698		699	
700		701		702	
703		704		705	
706		707		708	

10

20

30

40

50

709		710		711	
712		713		714	
715		716		717	
718		719		720	
721		722		723	
724		725		726	
727		728		729	

10

20

30

40

50

730		731		732	
733		734		735	
736		737		738	
739		740		741	
742		743		744	
745		746		747	
748		749		750	

10

20

30

40

50

751		752		753	
754		755		756	
757		758		759	
760		761		762	
763		764		765	
766		767		768	
769		770		771	

10

20

30

40

50

772		773		774	
775		776		777	
778		779		780	
781		782		783	
784		785		786	
787		788		789	
790		791		792	

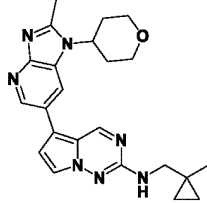
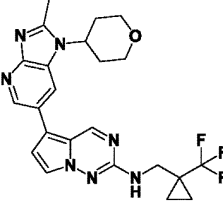
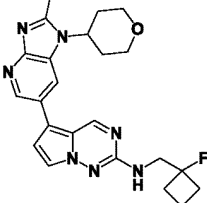
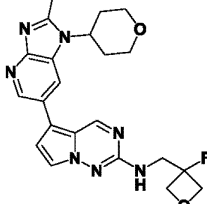
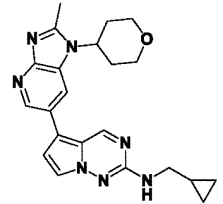
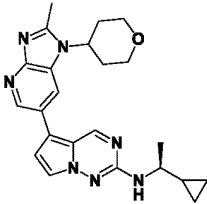
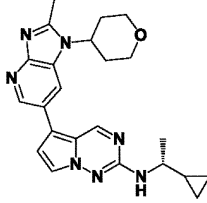
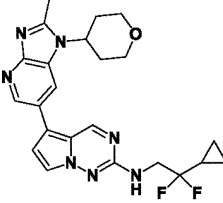
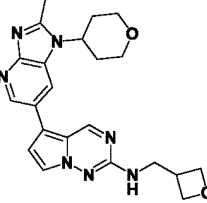
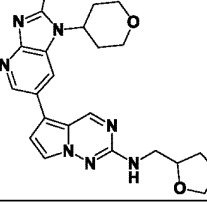
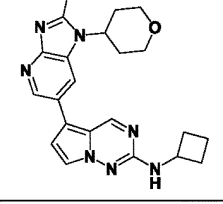
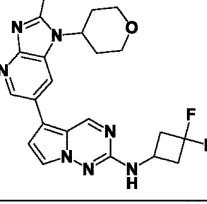
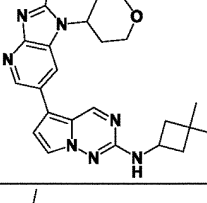
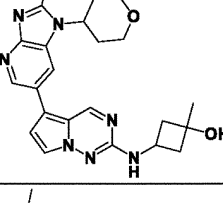
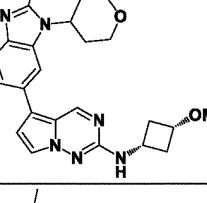
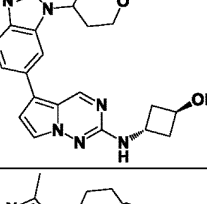
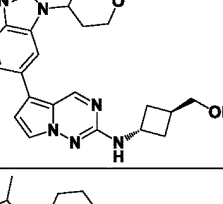
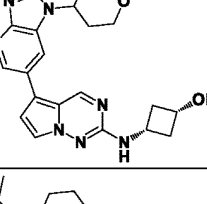
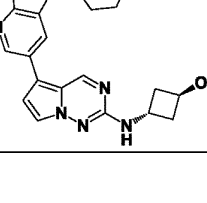
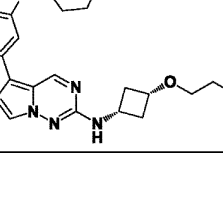
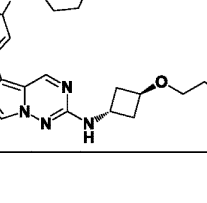
10

20

30

40

50

793		794		795	
796		797		798	
799		800		801	
802		803		804	
805		806		807	
808		809		810	
811		812		813	

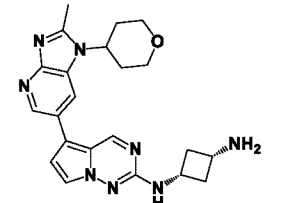
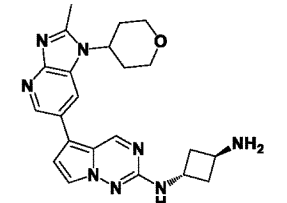
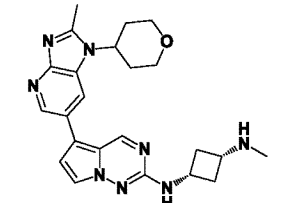
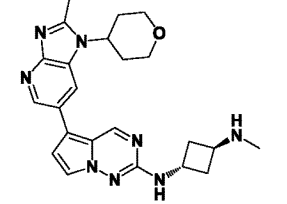
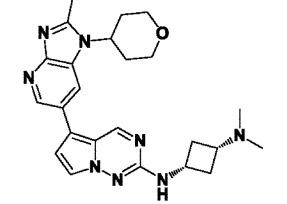
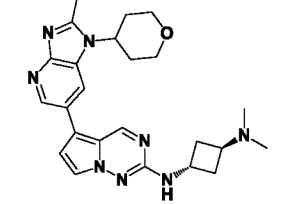
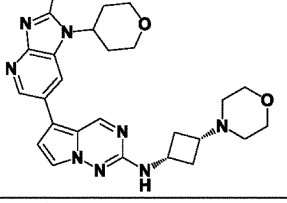
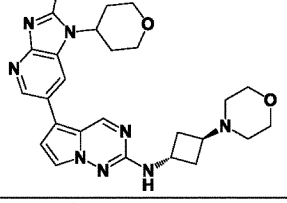
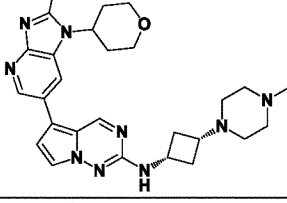
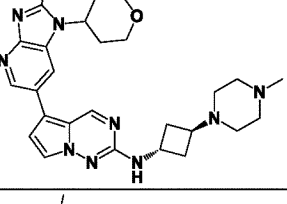
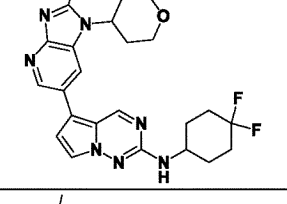
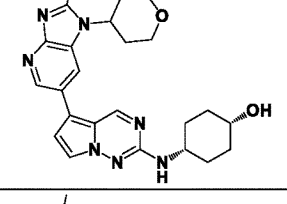
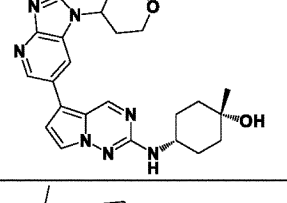
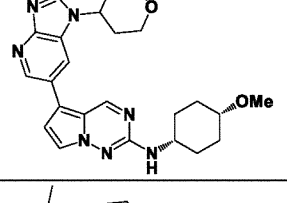
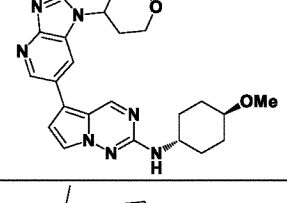
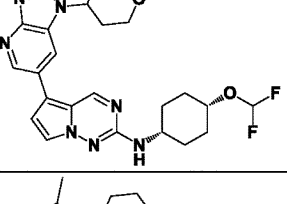
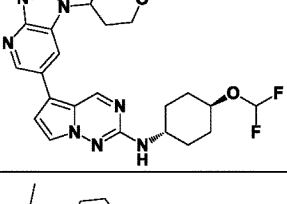
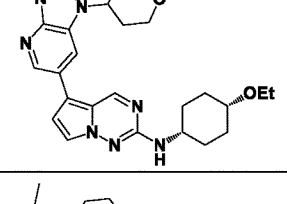
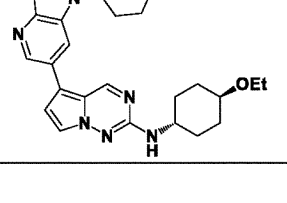
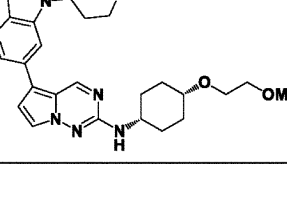
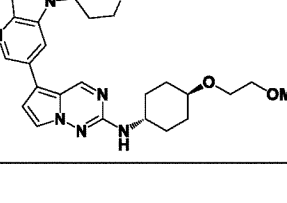
10

20

30

40

50

814		815		816	
817		818		819	
820		821		822	
823		824		825	
826		827		828	
829		830		831	
832		833		834	

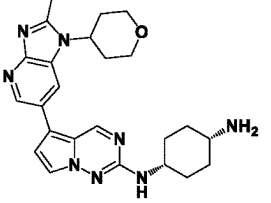
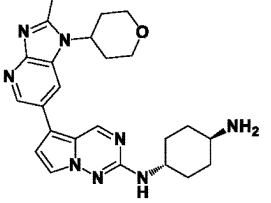
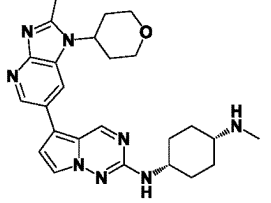
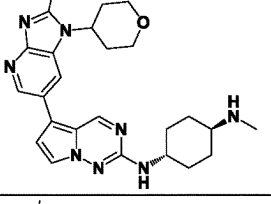
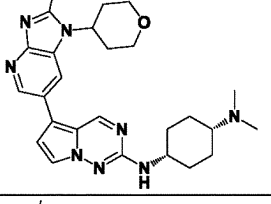
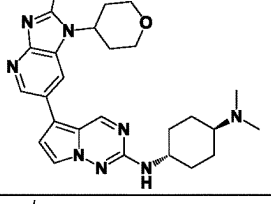
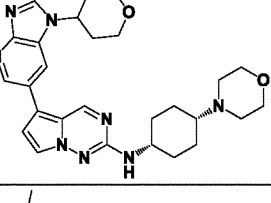
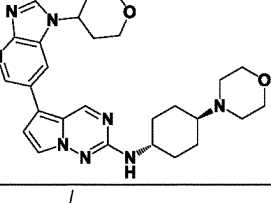
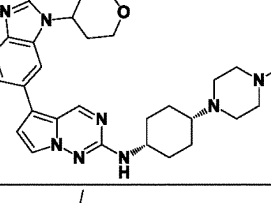
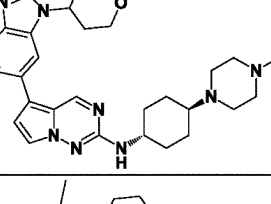
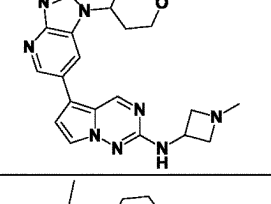
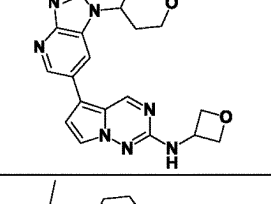
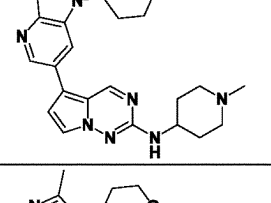
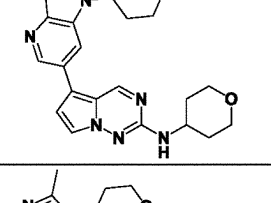
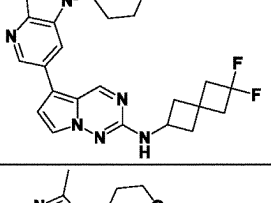
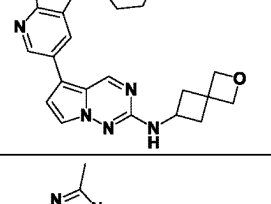
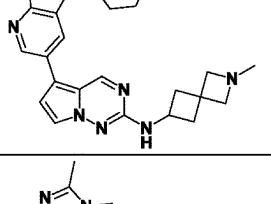
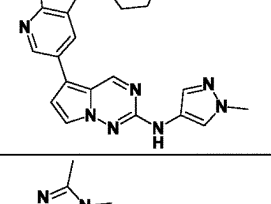
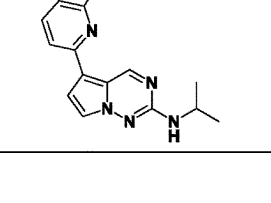
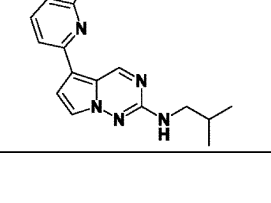
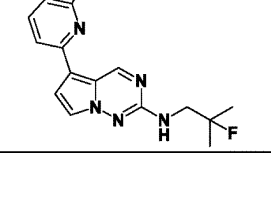
10

20

30

40

50

835		836		837	
838		839		840	
841		842		843	
844		845		846	
847		848		849	
850		851		852	
853		854		855	

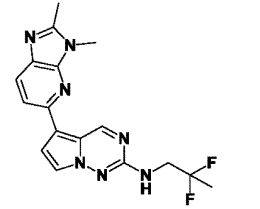
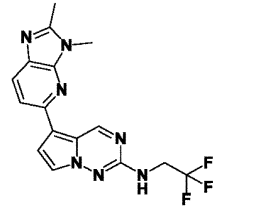
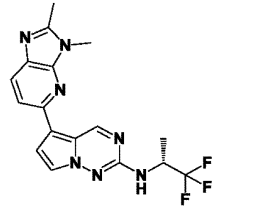
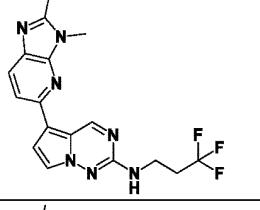
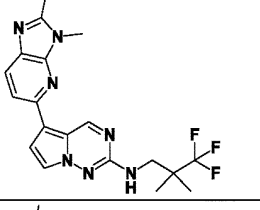
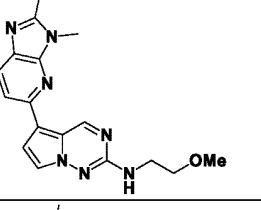
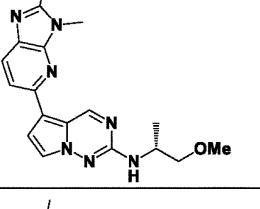
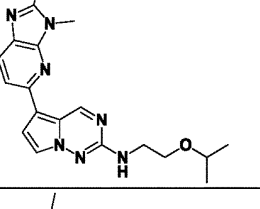
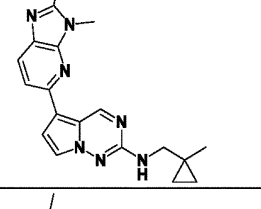
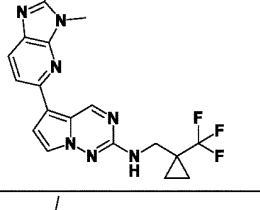
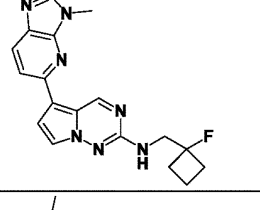
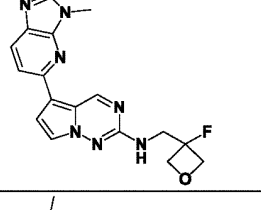
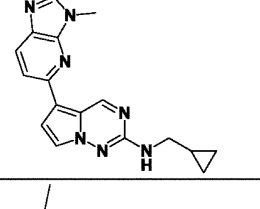
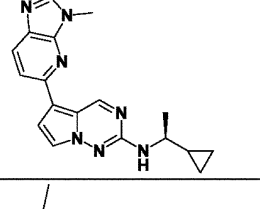
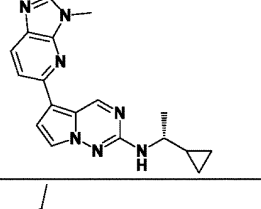
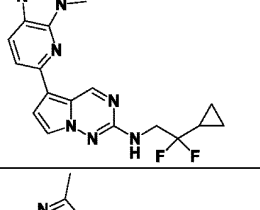
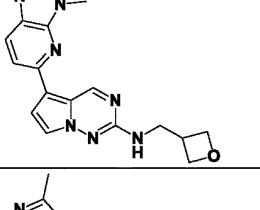
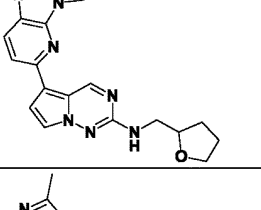
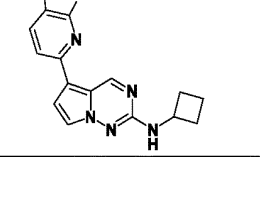
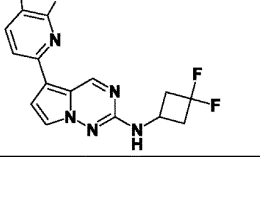
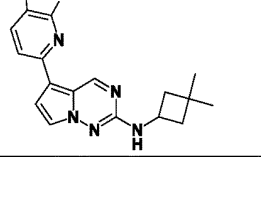
10

20

30

40

50

856		857		858	
859		860		861	
862		863		864	
865		866		867	
868		869		870	
871		872		873	
874		875		876	

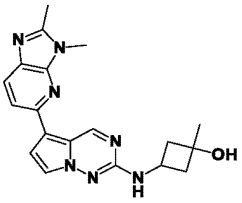
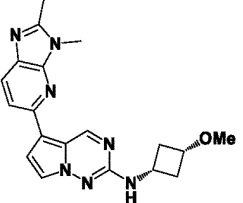
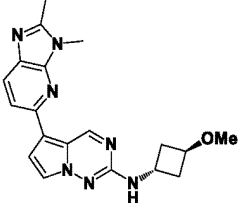
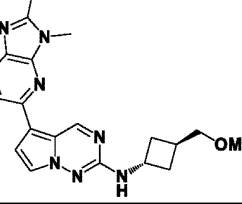
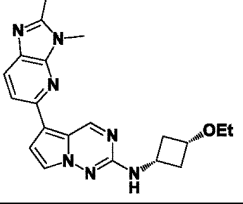
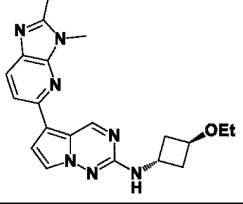
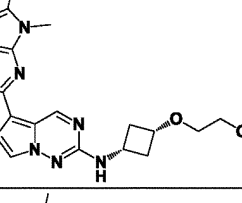
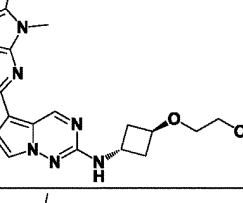
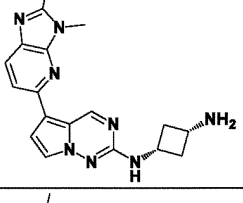
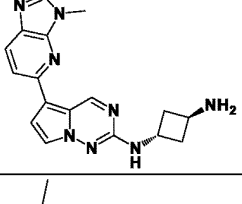
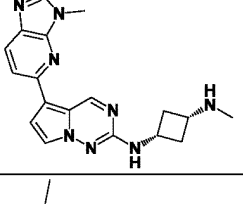
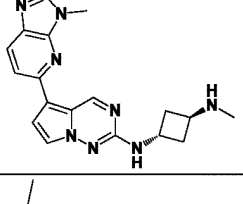
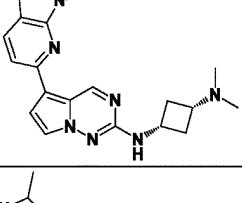
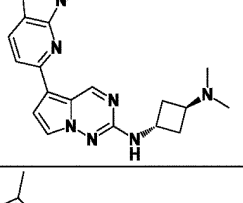
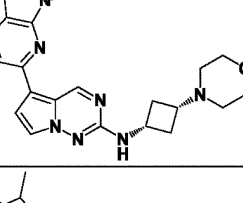
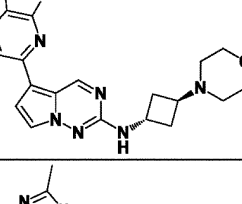
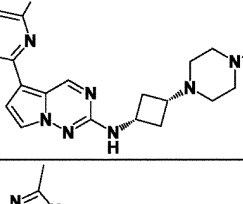
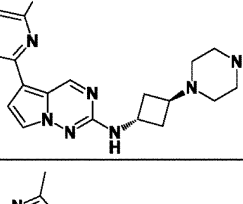
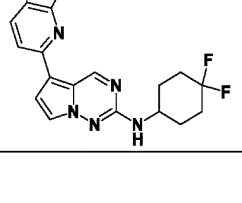
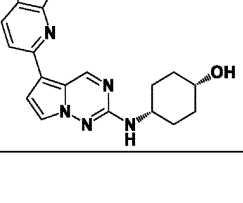
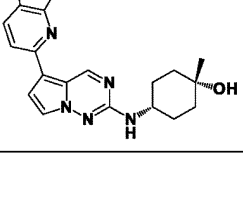
10

20

30

40

50

877		878		879	
880		881		882	
883		884		885	
886		887		888	
889		890		891	
892		893		894	
895		896		897	

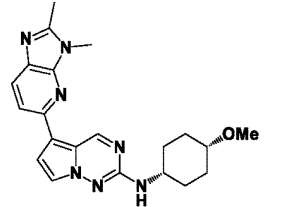
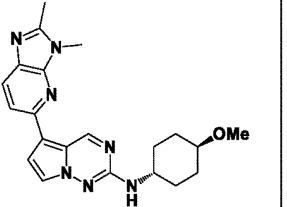
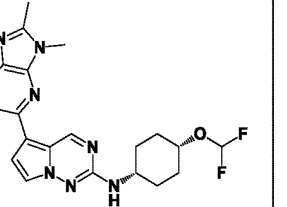
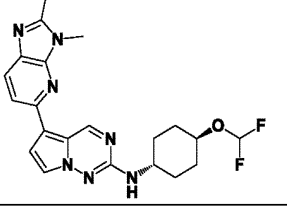
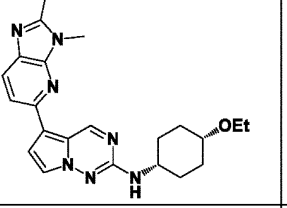
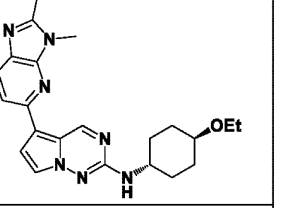
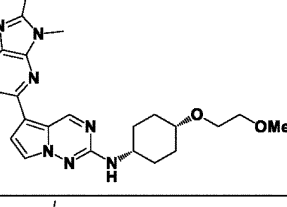
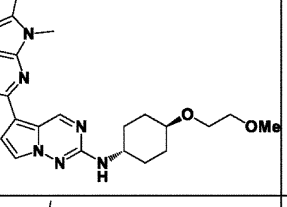
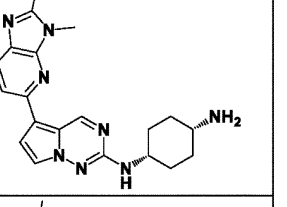
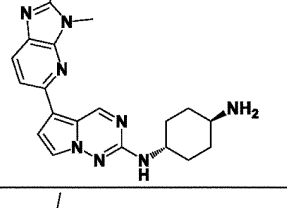
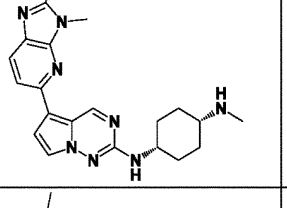
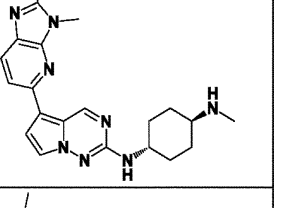
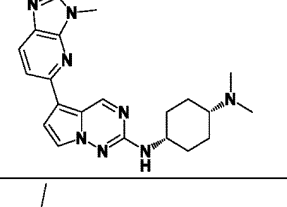
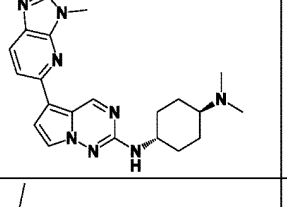
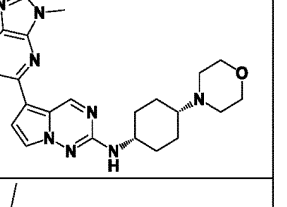
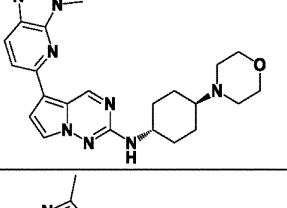
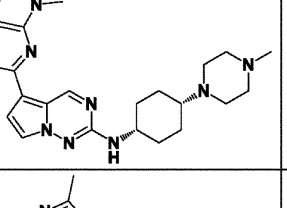
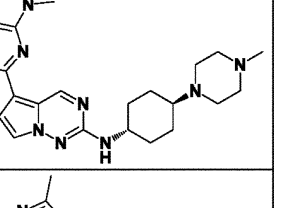
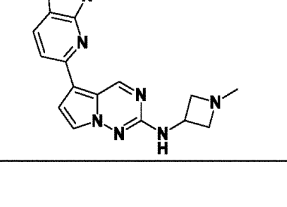
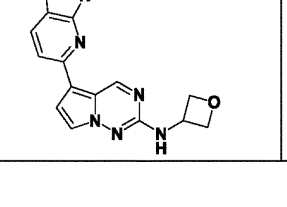
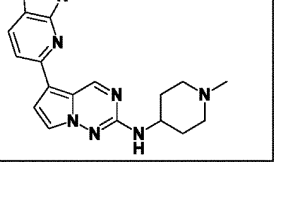
10

20

30

40

50

898		899		900	
901		902		903	
904		905		906	
907		908		909	
910		911		912	
913		914		915	
916		917		918	

10

20

30

40

50

919		920		921	
922		923		924	
925		926		927	
928		929		930	
931		932		933	
934		935		936	
937		938		939	

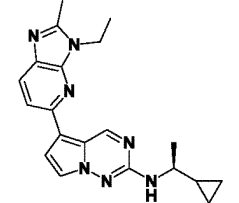
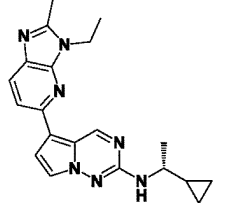
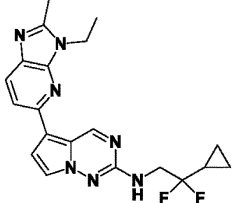
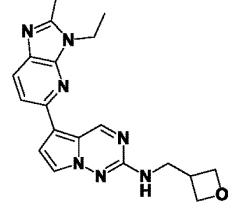
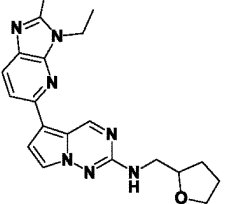
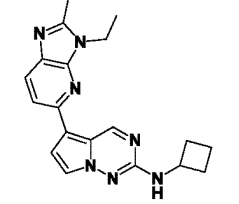
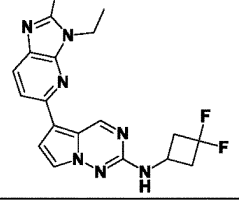
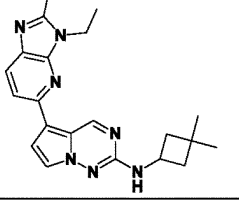
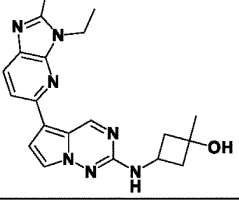
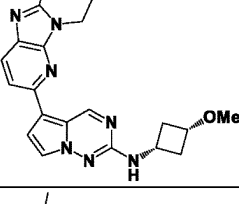
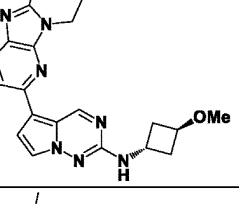
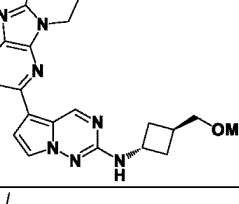
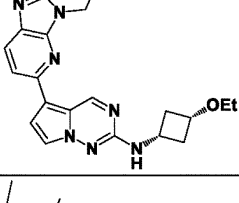
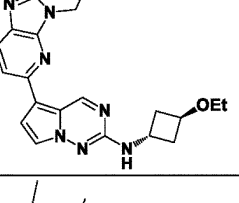
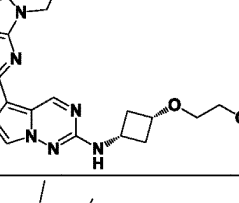
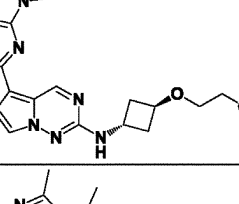
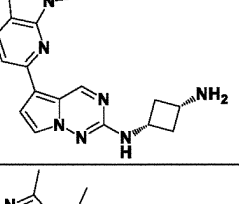
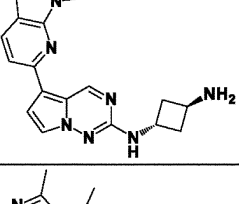
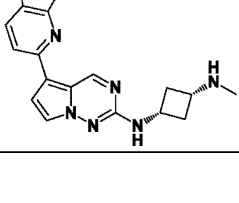
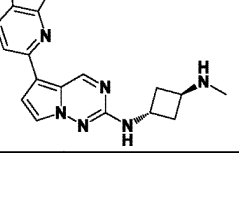
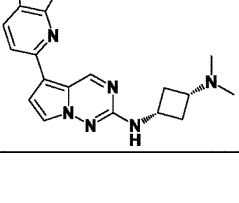
10

20

30

40

50

940		941		942	
943		944		945	
946		947		948	
949		950		951	
952		953		954	
955		956		957	
958		959		960	

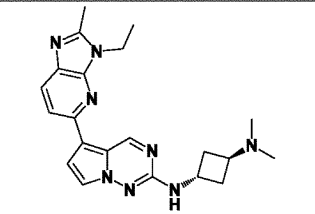
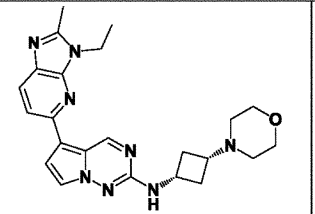
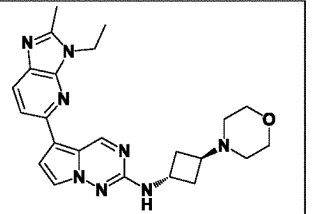
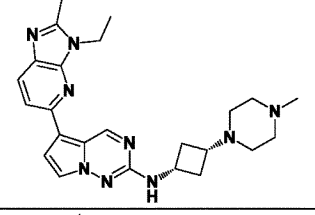
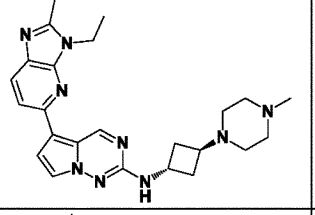
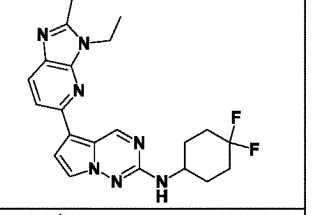
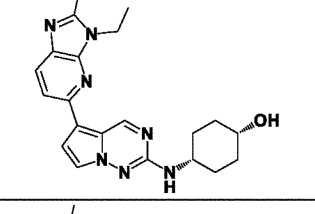
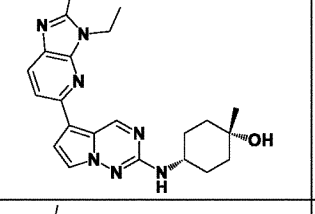
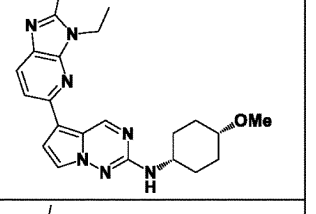
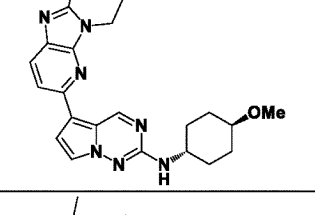
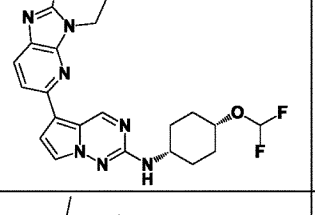
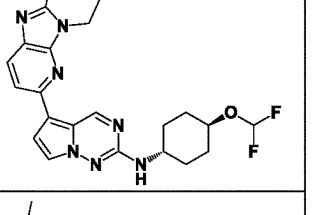
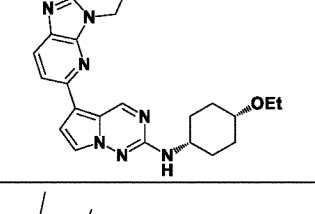
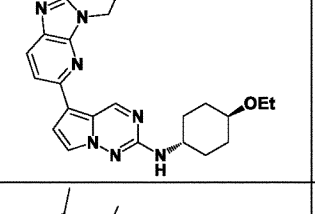
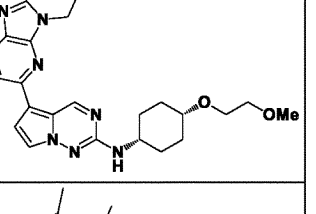
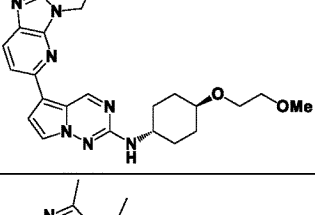
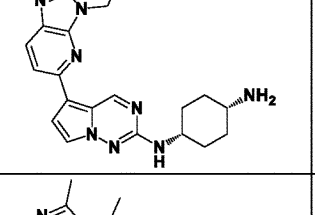
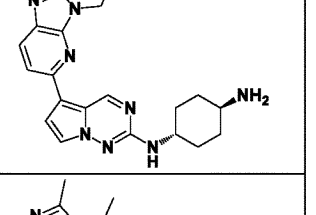
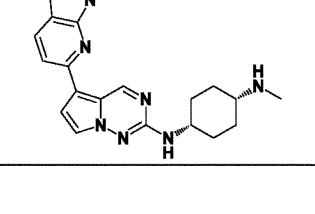
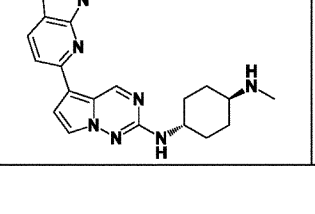
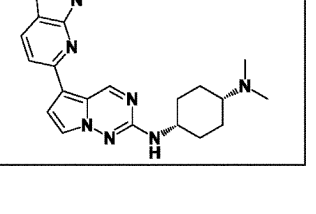
10

20

30

40

50

961		962		963	
964		965		966	
967		968		969	
970		971		972	
973		974		975	
976		977		978	
979		980		981	

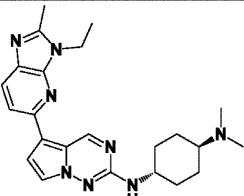
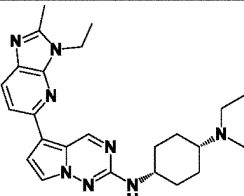
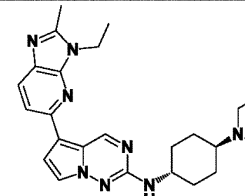
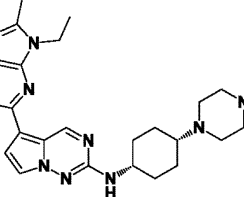
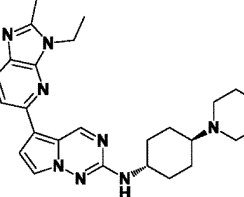
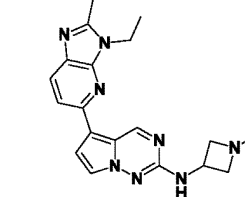
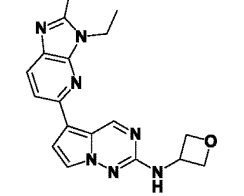
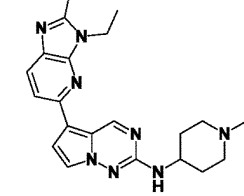
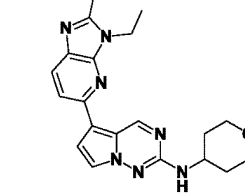
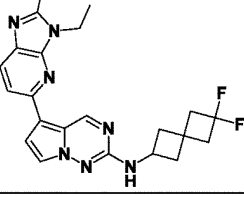
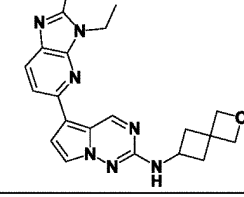
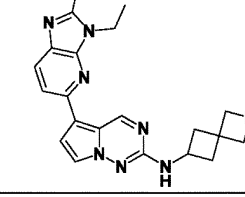
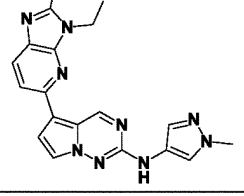
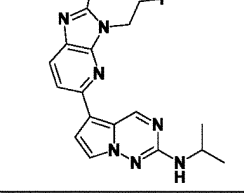
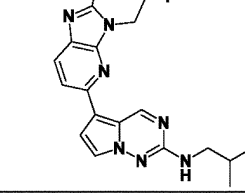
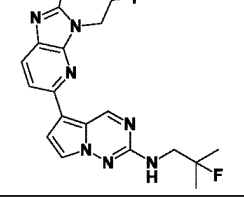
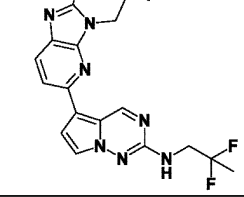
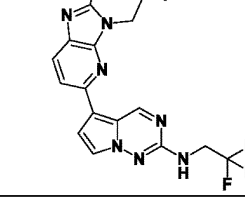
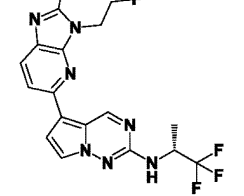
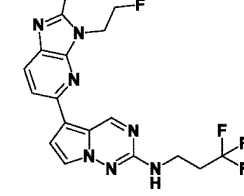
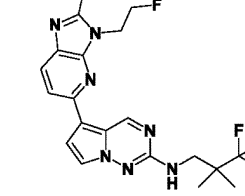
10

20

30

40

50

982		983		984	
985		986		987	
988		989		990	
991		992		993	
994		995		996	
997		998		999	
1000		1001		1002	

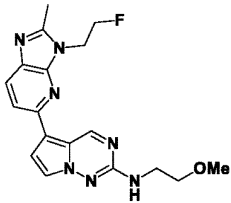
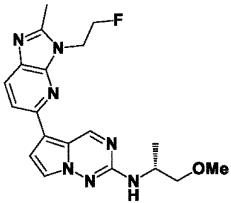
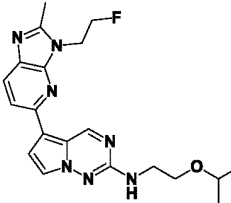
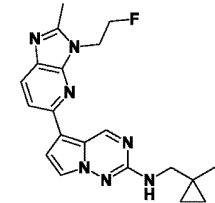
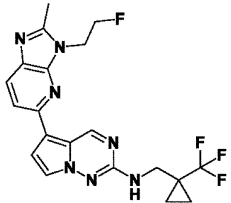
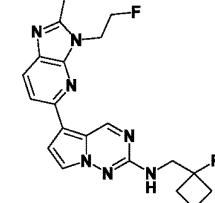
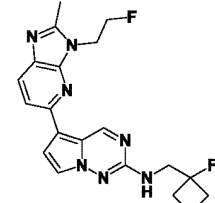
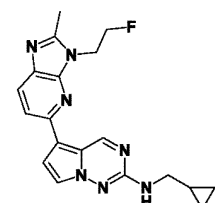
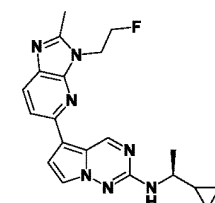
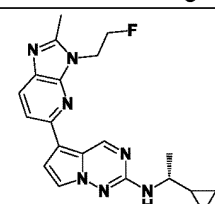
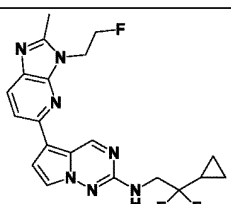
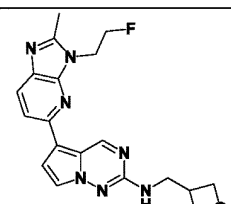
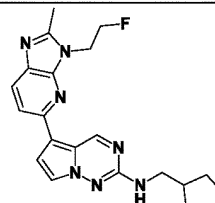
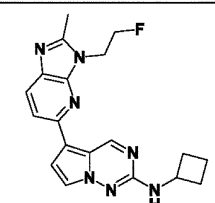
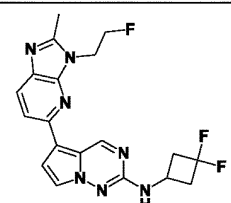
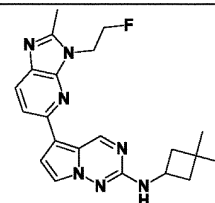
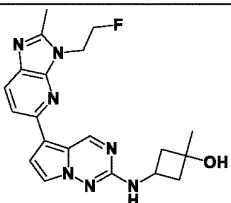
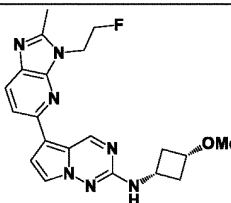
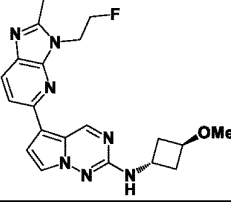
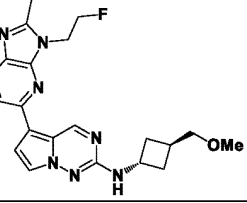
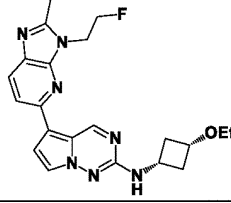
10

20

30

40

50

1003		1004		1005	
1006		1007		1008	
1009		1010		1011	
1012		1013		1014	
1015		1016		1017	
1018		1019		1020	
1021		1022		1023	

10

20

30

40

50

1024		1025		1026	
1027		1028		1029	
1030		1031		1032	
1033		1034		1035	
1036		1037		1038	
1039		1040		1041	
1042		1043		1044	

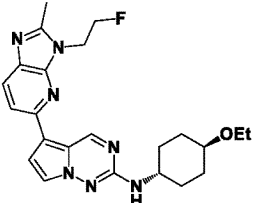
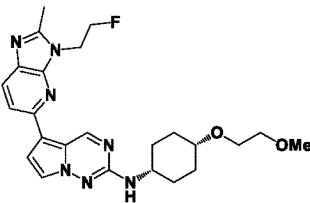
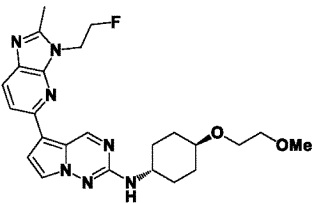
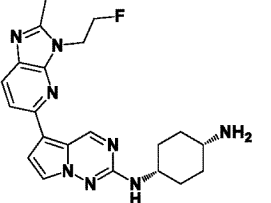
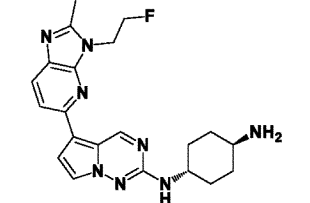
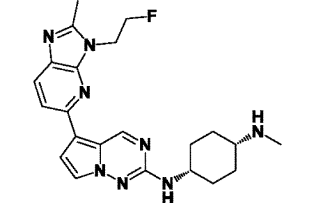
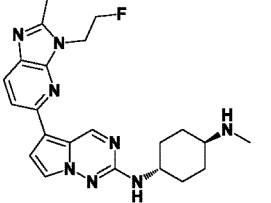
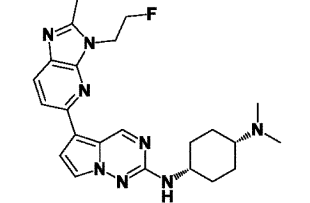
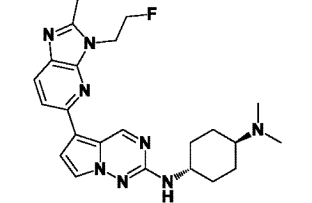
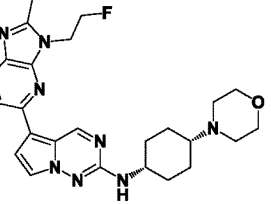
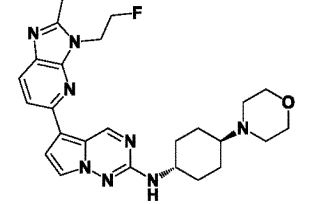
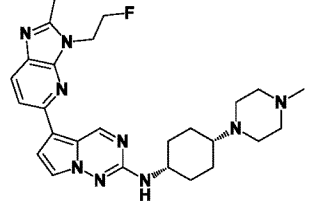
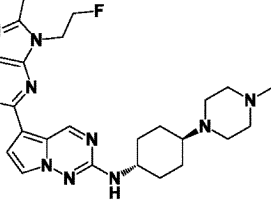
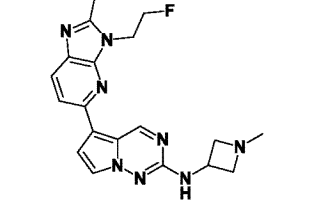
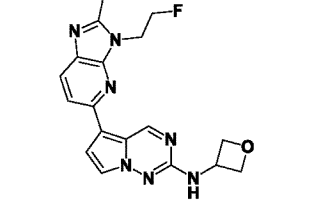
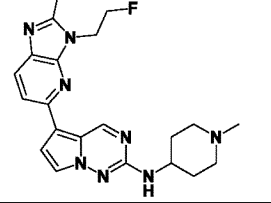
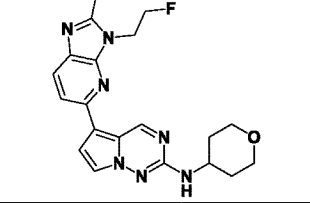
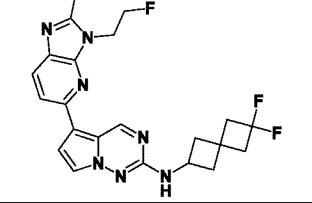
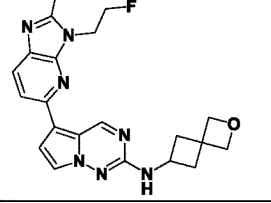
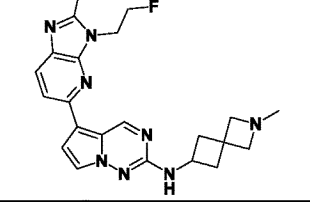
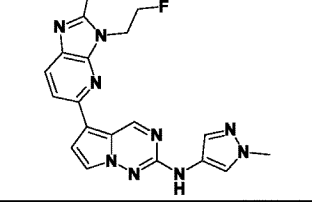
10

20

30

40

50

1045		1046		1047	
1048		1049		1050	
1051		1052		1053	
1054		1055		1056	
1057		1058		1059	
1060		1061		1062	
1063		1064		1065	

10

20

30

40

50

1066		1067		1068	
1069		1070		1071	
1072		1073		1074	
1075		1076		1077	
1078		1079		1080	
1081		1082		1083	

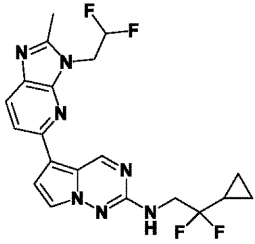
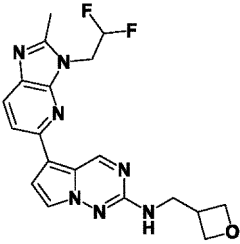
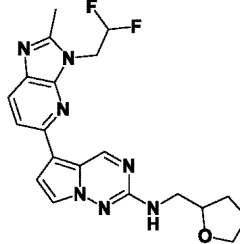
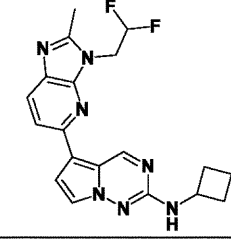
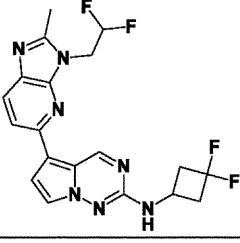
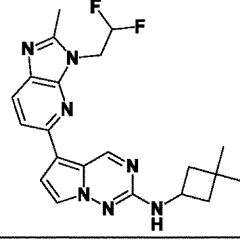
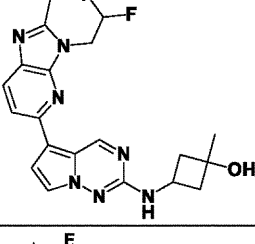
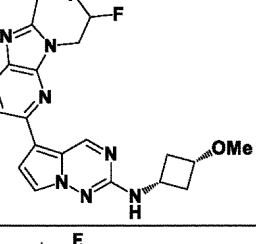
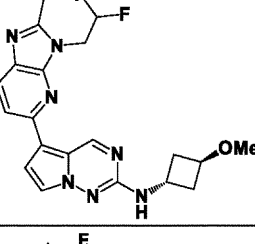
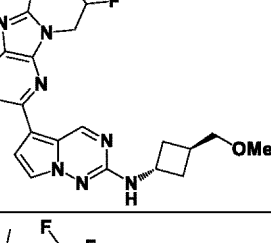
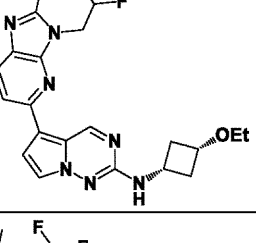
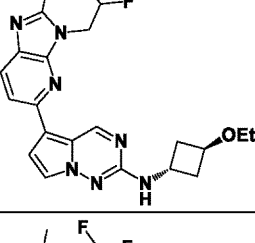
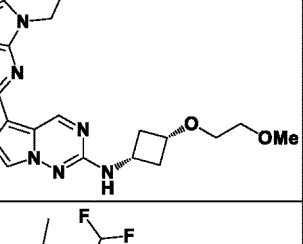
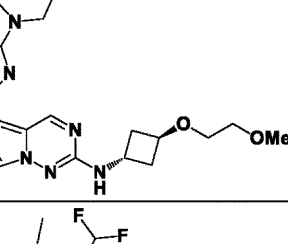
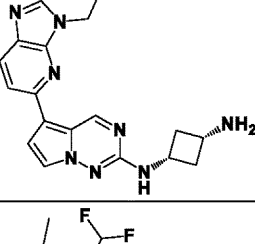
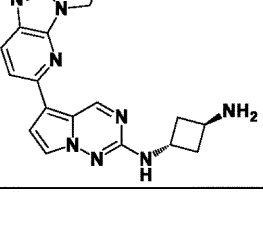
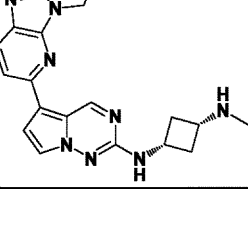
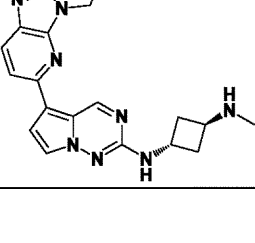
10

20

30

40

50

1084		1085		1086	
1087		1088		1089	
1090		1091		1092	
1093		1094		1095	
1096		1097		1098	
1099		1100		1101	

10

20

30

40

50

1102		1103		1104	
1105		1106		1107	
1108		1109		1110	
1111		1112		1113	
1114		1115		1116	
1117		1118		1119	
1120		1121		1122	

10

20

30

40

50

1123		1124		1125	
1126		1127		1128	
1129		1130		1131	
1132		1133		1134	
1135		1136		1137	
1138		1139		1140	
1141		1142		1143	

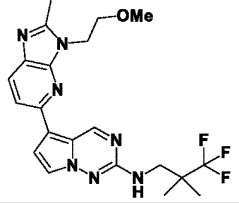
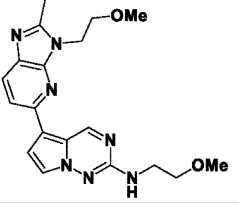
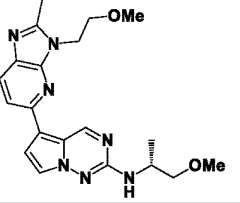
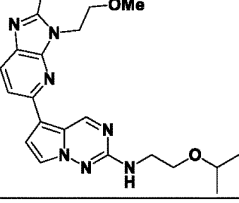
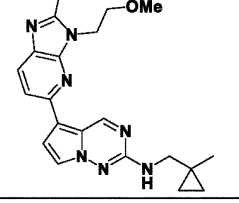
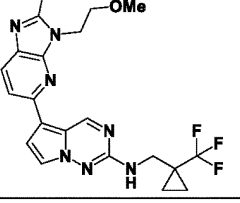
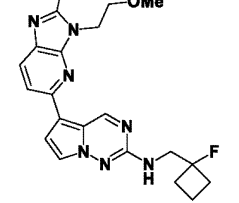
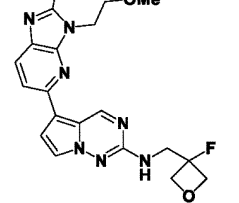
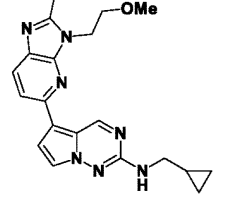
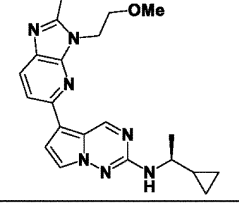
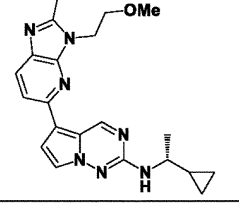
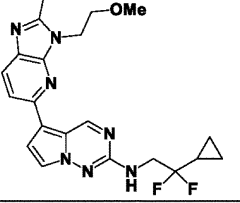
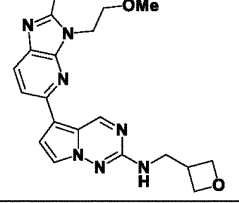
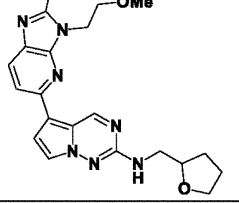
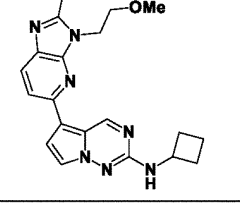
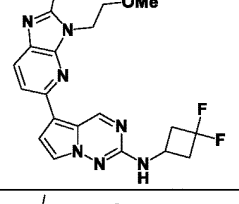
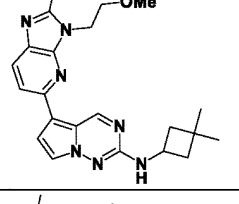
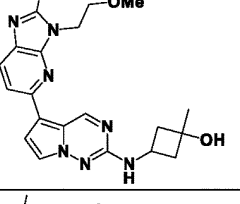
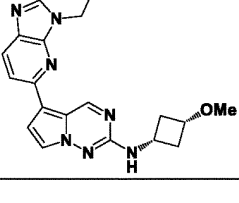
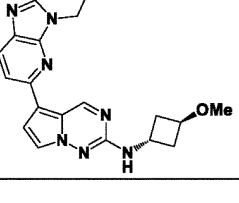
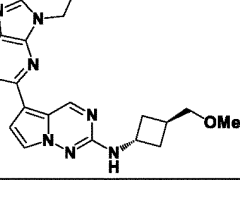
10

20

30

40

50

1144		1145		1146	
1147		1148		1149	
1150		1151		1152	
1153		1154		1155	
1156		1157		1158	
1159		1160		1161	
1162		1163		1164	

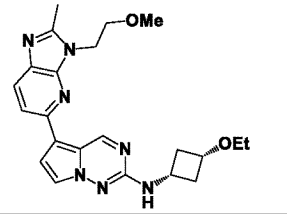
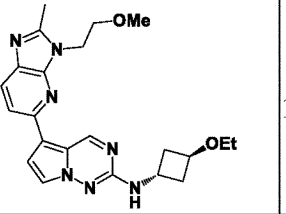
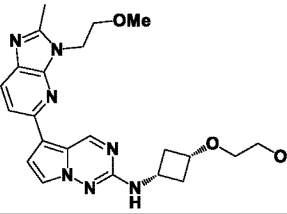
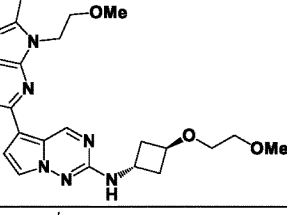
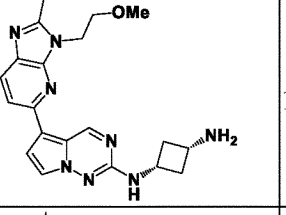
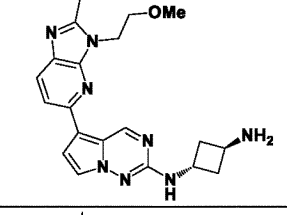
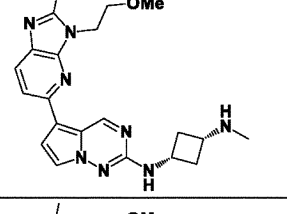
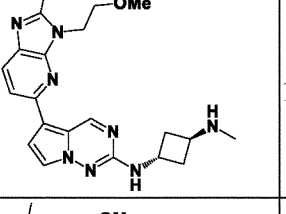
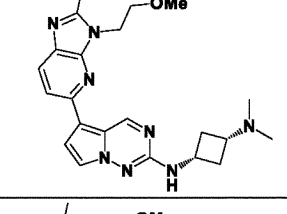
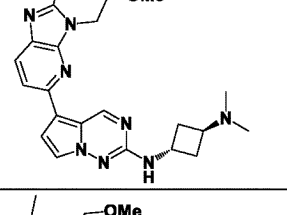
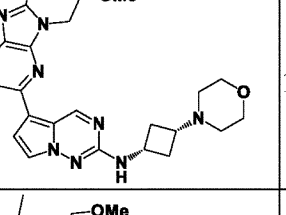
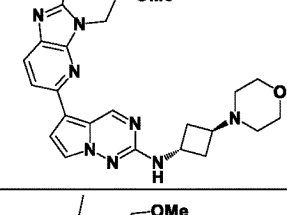
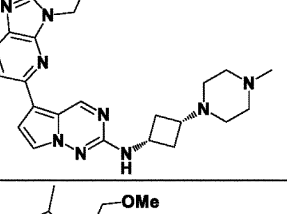
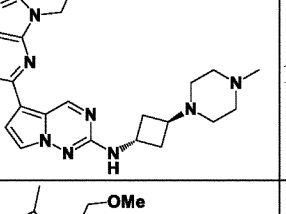
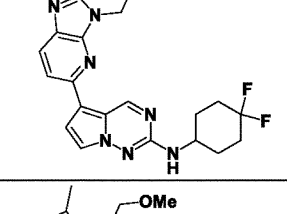
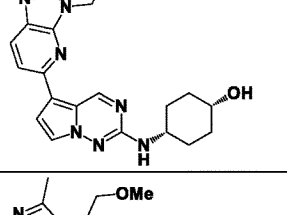
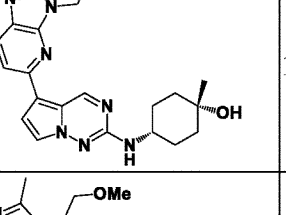
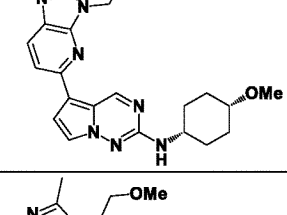
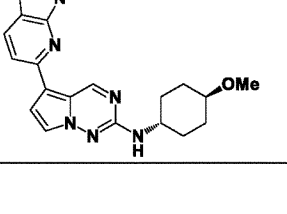
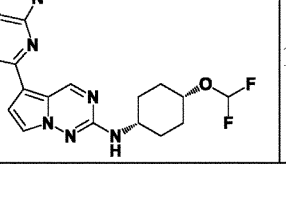
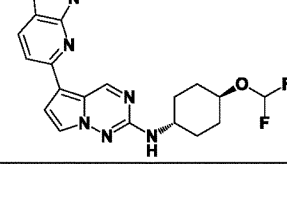
10

20

30

40

50

1165		1166		1167	
1168		1169		1170	
1171		1172		1173	
1174		1175		1176	
1177		1178		1179	
1180		1181		1182	
1183		1184		1185	

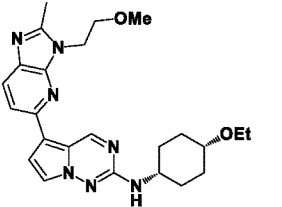
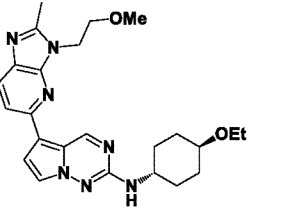
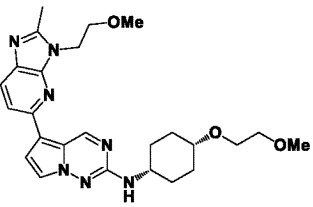
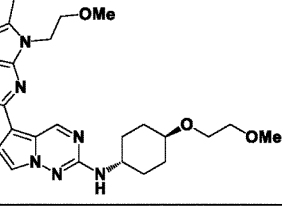
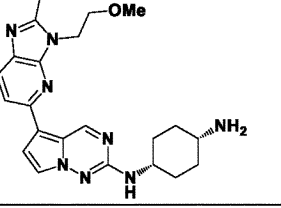
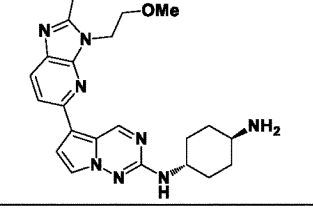
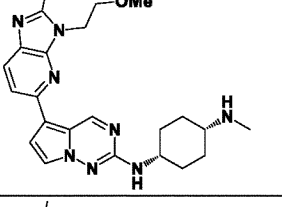
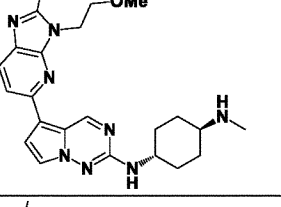
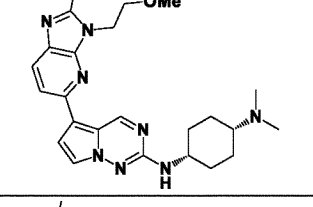
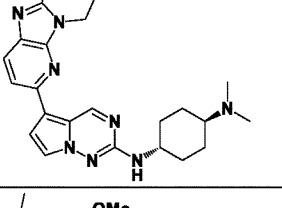
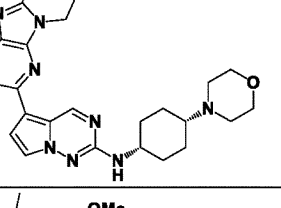
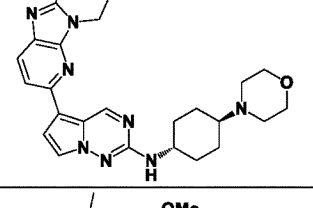
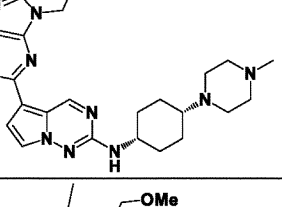
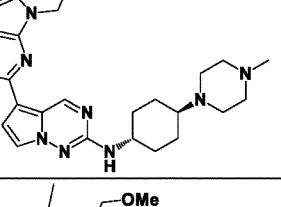
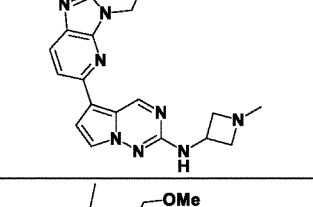
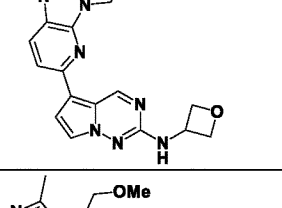
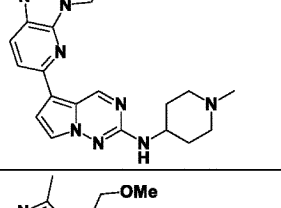
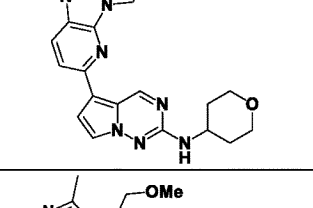
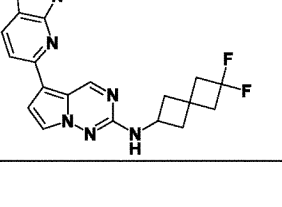
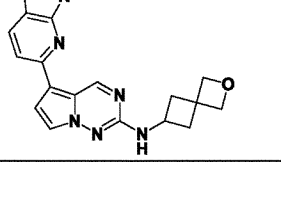
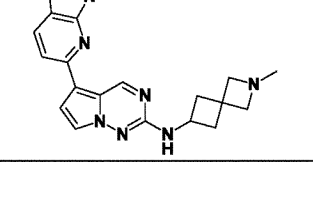
10

20

30

40

50

1186		1187		1188	
1189		1190		1191	
1192		1193		1194	
1195		1196		1197	
1198		1199		1200	
1201		1202		1203	
1204		1205		1206	

10

20

30

40

50

1207		1208		1209	
1210		1211		1212	
1213		1214		1215	
1216		1217		1218	
1219		1220		1221	
1222		1223		1224	
1225		1226		1227	

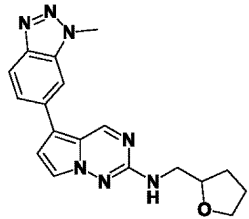
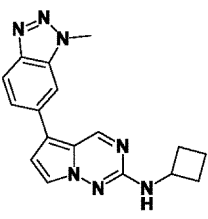
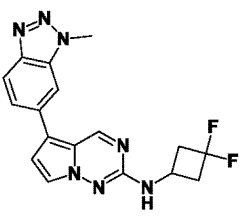
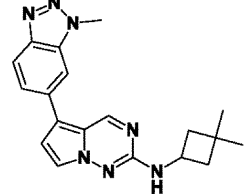
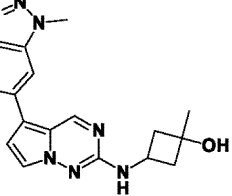
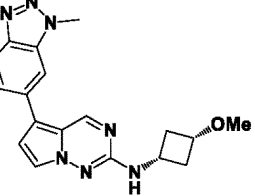
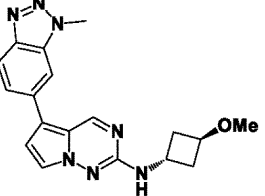
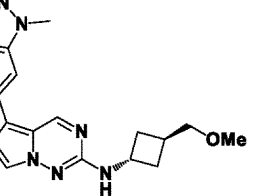
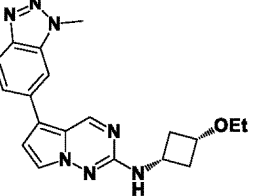
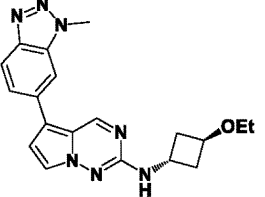
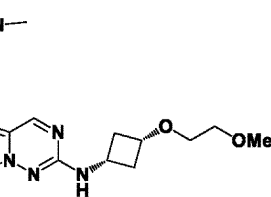
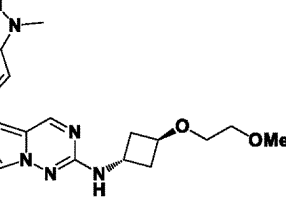
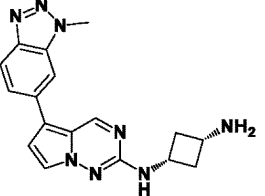
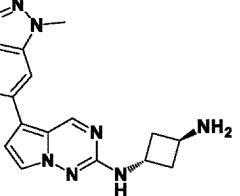
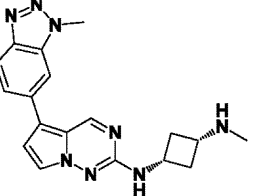
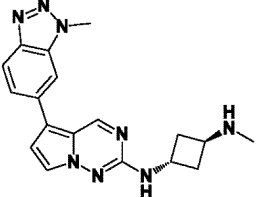
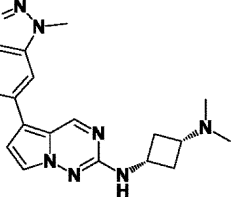
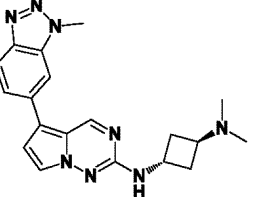
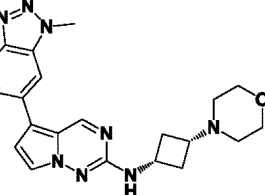
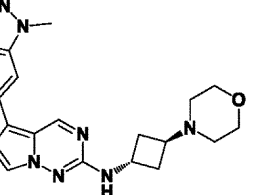
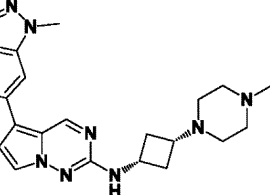
10

20

30

40

50

1228		1229		1230	
1231		1232		1233	
1234		1235		1236	
1237		1238		1239	
1240		1241		1242	
1243		1244		1245	
1246		1247		1248	

10

20

30

40

50

1249		1250		1251	
1252		1253		1254	
1255		1256		1257	
1258		1259		1260	
1261		1262		1263	
1264		1265		1266	
1267		1268		1269	
1270		1271		1272	

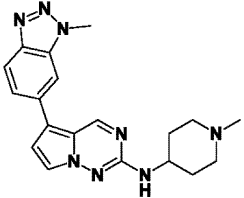
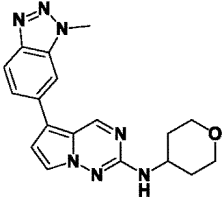
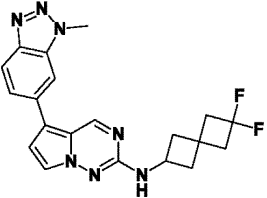
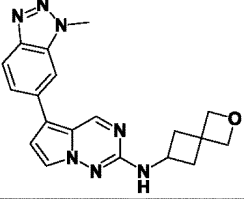
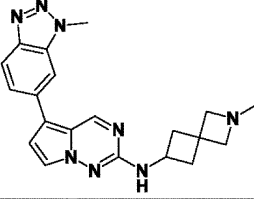
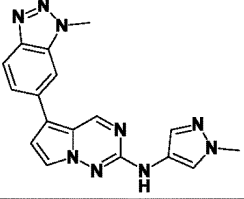
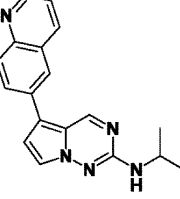
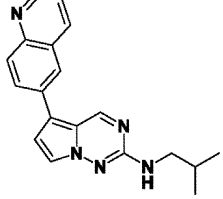
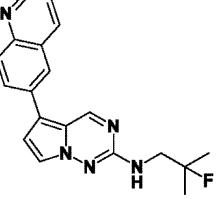
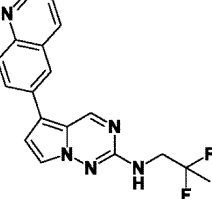
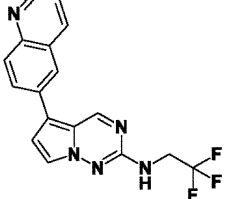
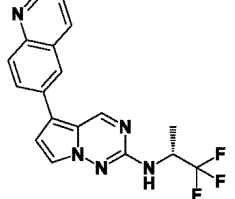
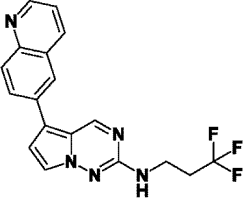
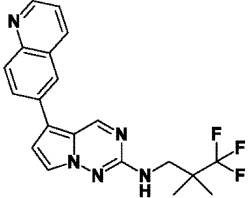
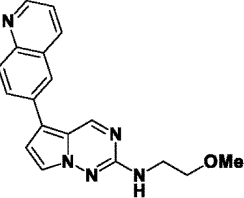
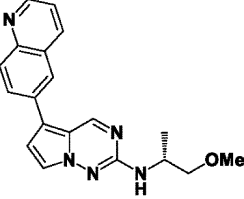
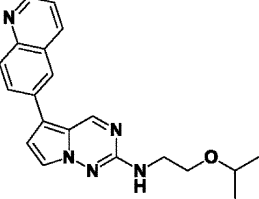
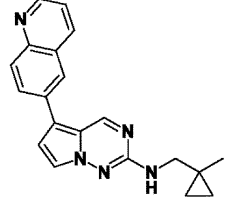
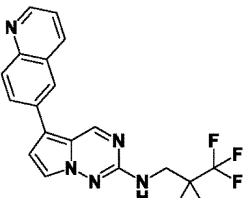
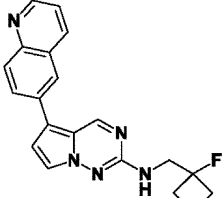
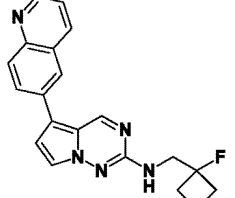
10

20

30

40

50

1273		1274		1275	
1276		1277		1278	
1279		1280		1281	
1282		1283		1284	
1285		1286		1287	
1288		1289		1290	
1291		1292		1293	

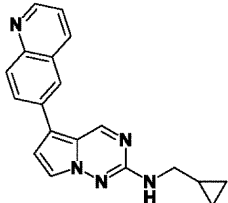
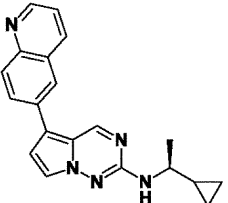
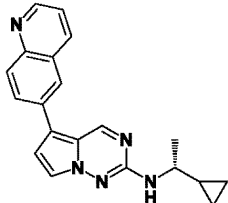
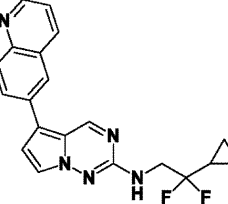
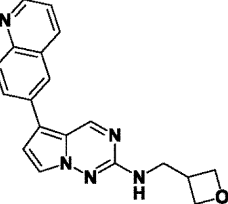
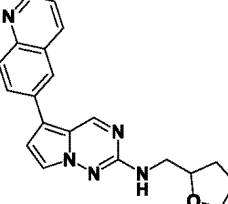
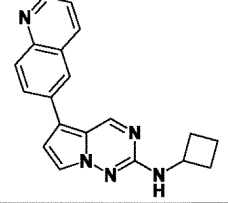
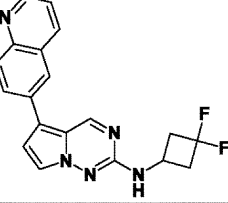
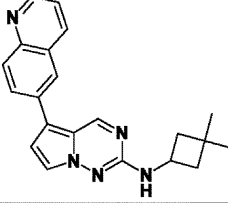
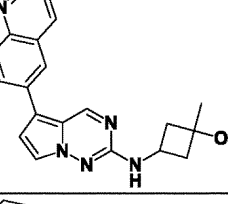
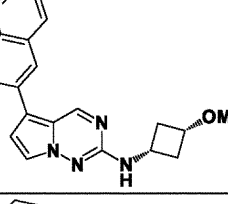
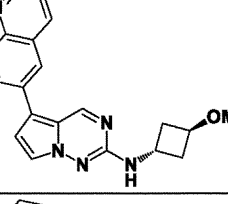
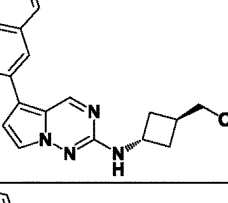
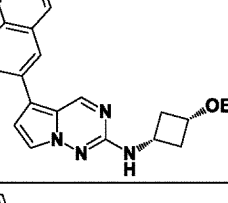
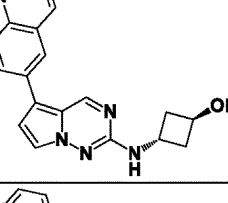
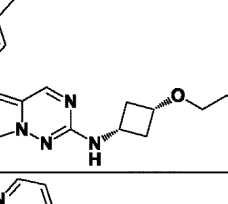
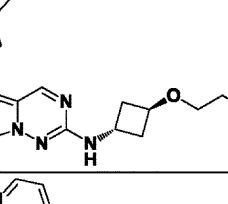
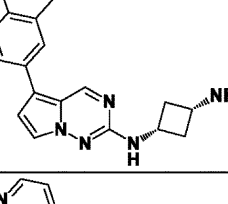
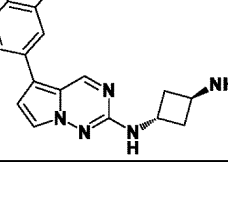
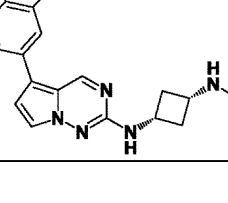
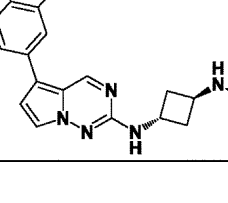
10

20

30

40

50

1294		1295		1296	
1297		1298		1299	
1300		1301		1302	
1303		1304		1305	
1306		1307		1308	
1309		1310		1311	
1312		1313		1314	

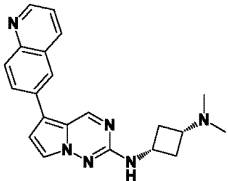
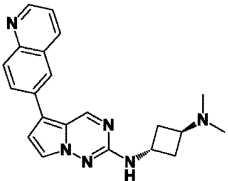
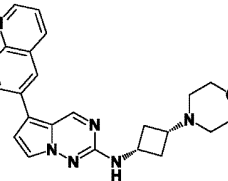
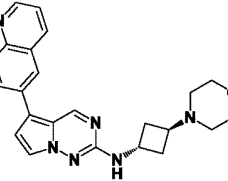
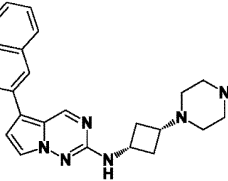
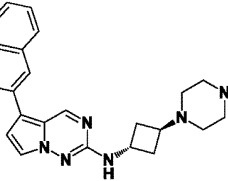
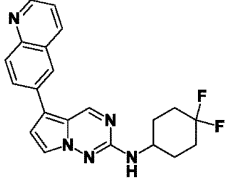
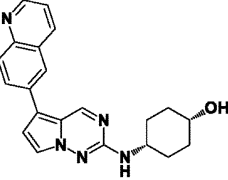
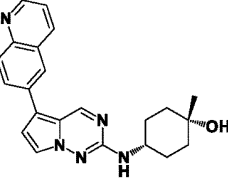
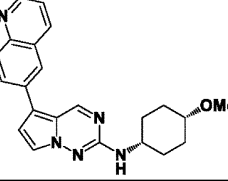
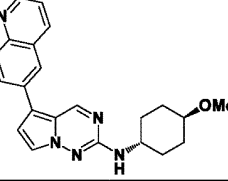
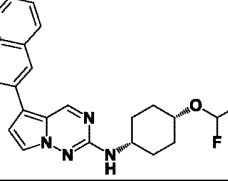
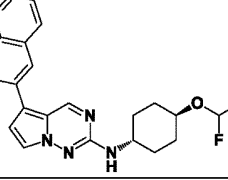
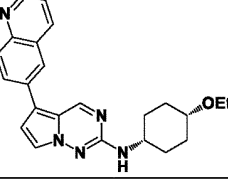
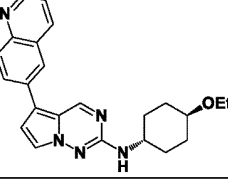
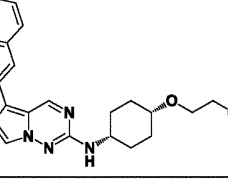
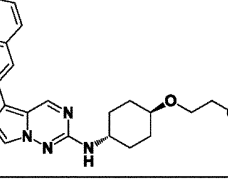
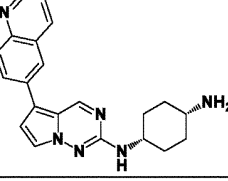
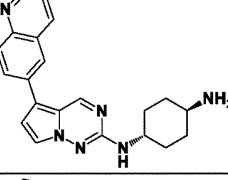
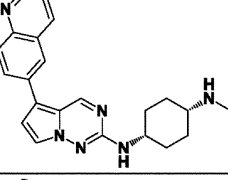
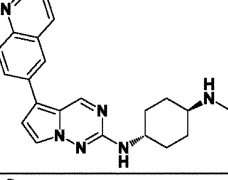
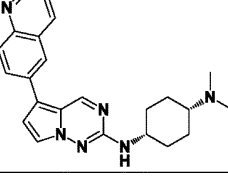
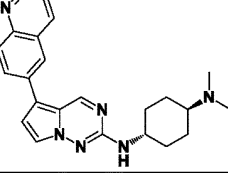
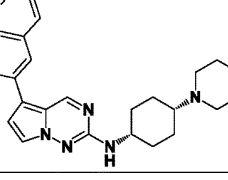
10

20

30

40

50

1315		1316		1317	
1318		1319		1320	
1321		1322		1323	
1324		1325		1326	
1327		1328		1329	
1330		1331		1332	
1333		1334		1335	
1336		1337		1338	

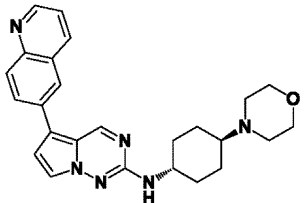
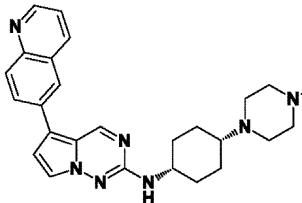
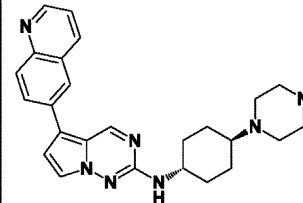
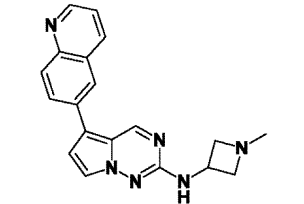
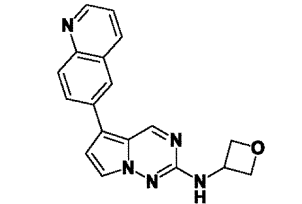
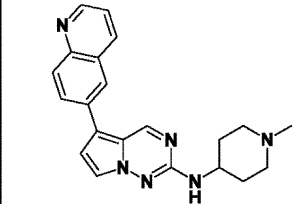
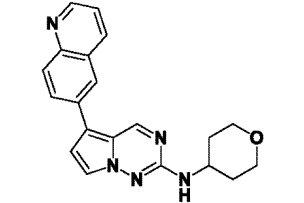
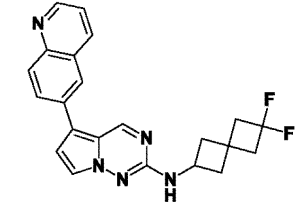
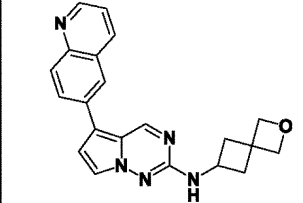
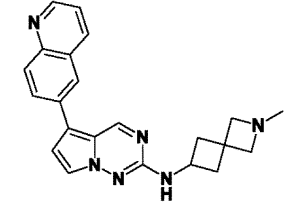
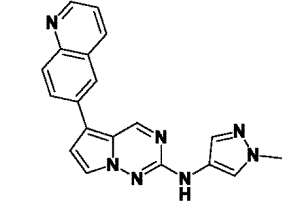
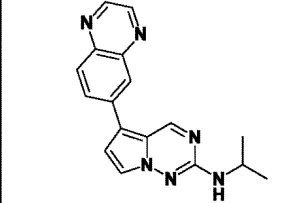
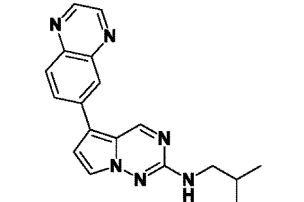
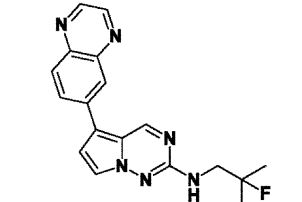
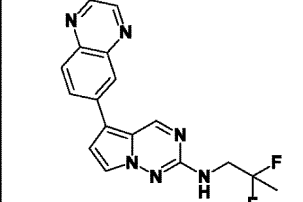
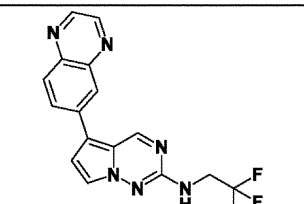
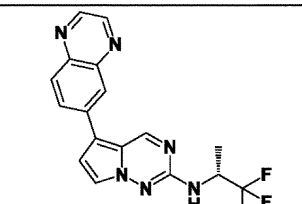
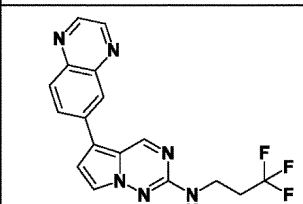
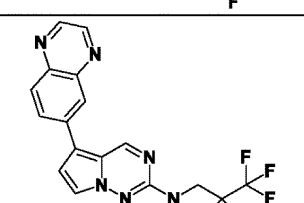
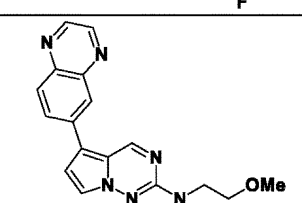
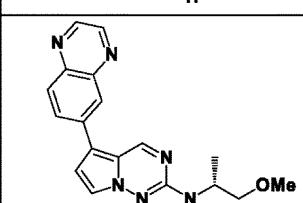
10

20

30

40

50

1339		1340		1341	
1342		1343		1344	
1345		1346		1347	
1348		1349		1350	
1351		1352		1353	
1354		1355		1356	
1357		1358		1359	

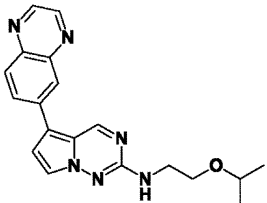
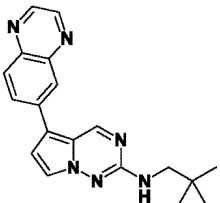
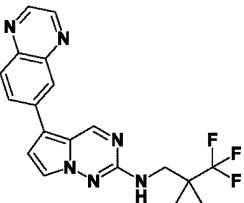
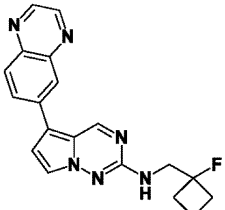
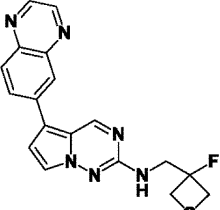
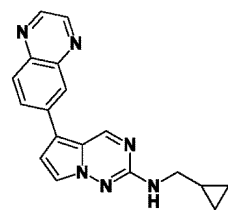
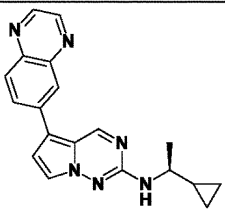
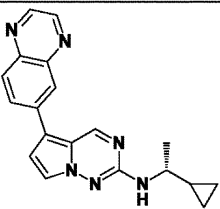
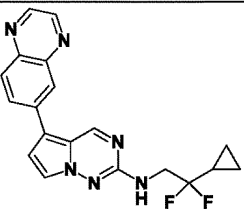
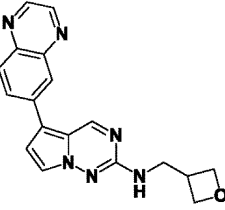
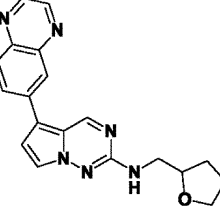
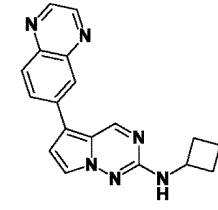
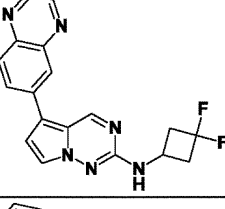
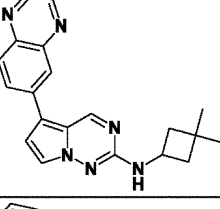
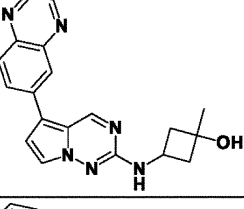
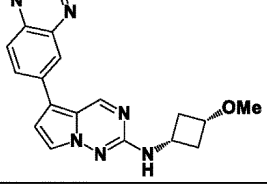
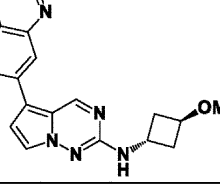
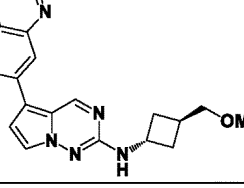
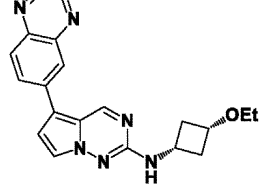
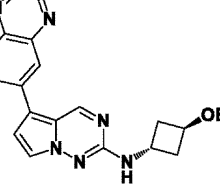
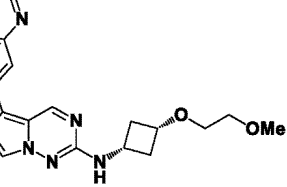
10

20

30

40

50

1360		1361		1362	
1363		1364		1365	
1366		1367		1368	
1369		1370		1371	
1372		1373		1374	
1375		1376		1377	
1378		1379		1380	

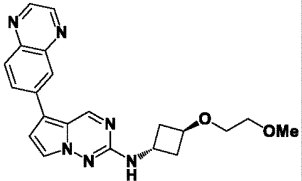
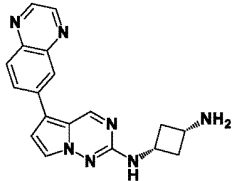
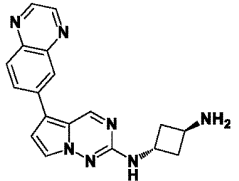
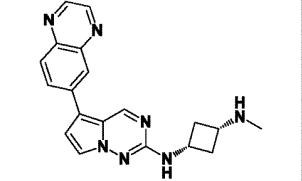
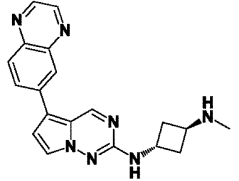
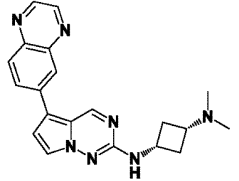
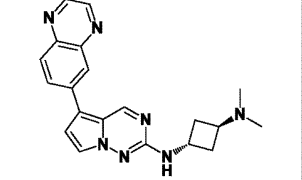
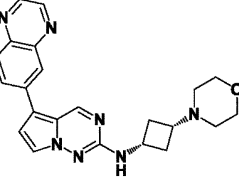
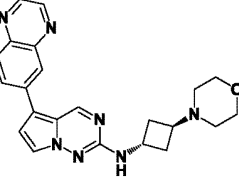
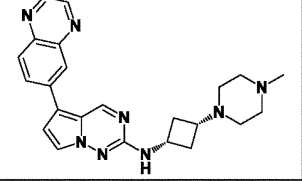
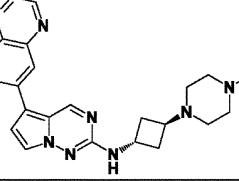
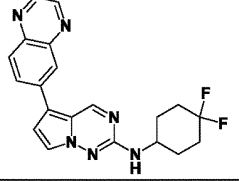
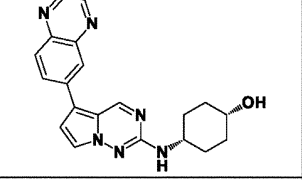
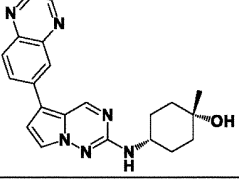
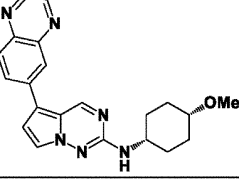
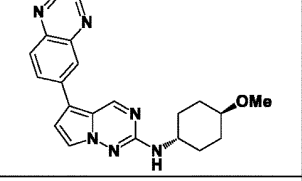
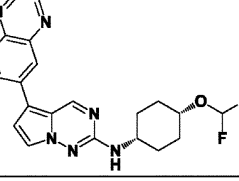
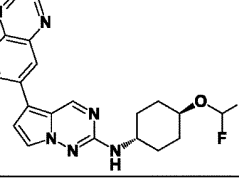
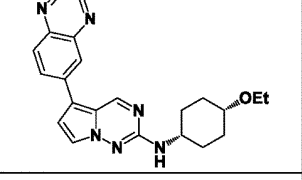
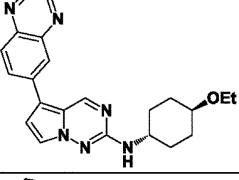
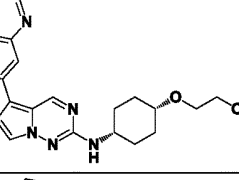
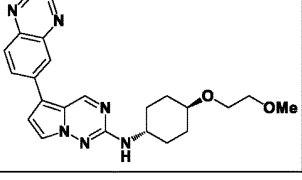
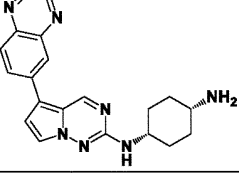
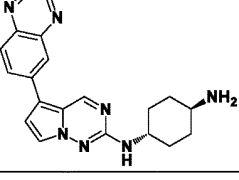
10

20

30

40

50

1381		1382		1383	
1384		1385		1386	
1387		1388		1389	
1390		1391		1392	
1393		1394		1395	
1396		1397		1398	
1399		1400		1401	
1402		1403		1404	

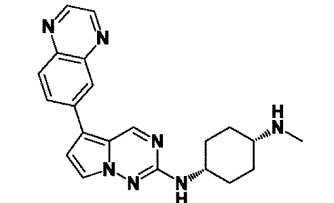
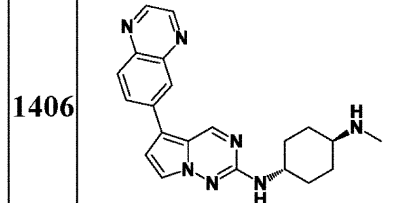
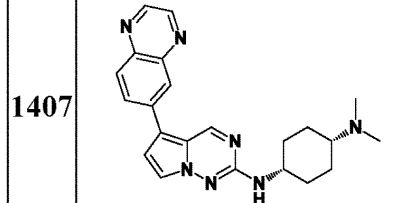
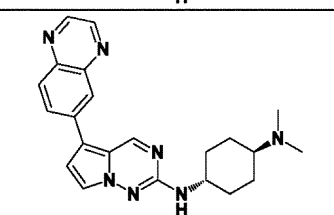
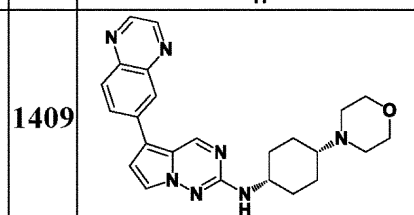
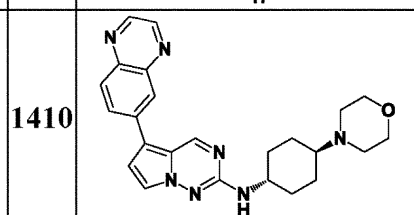
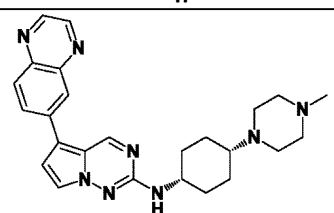
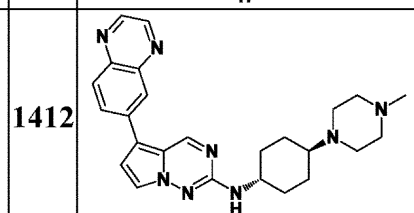
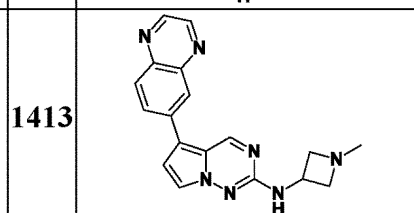
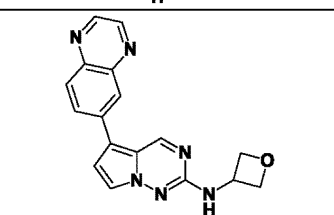
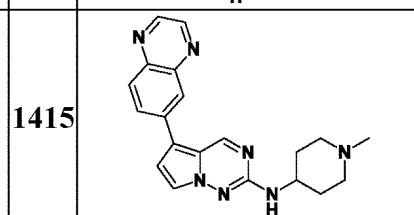
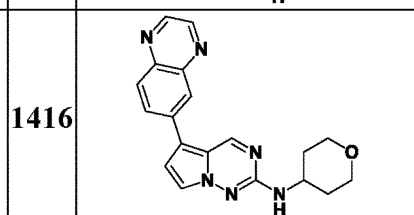
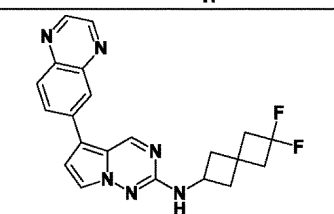
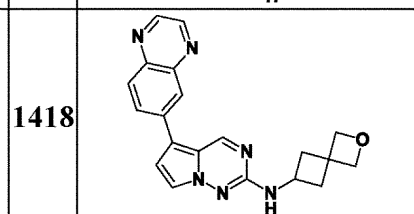
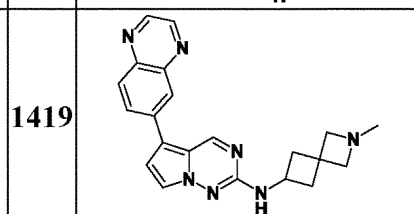
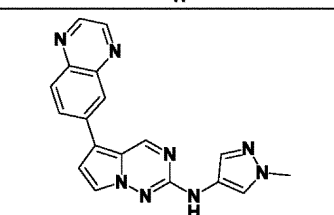
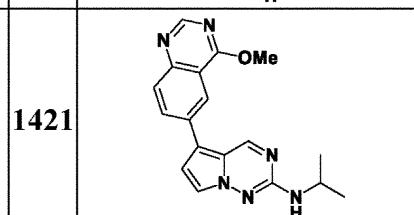
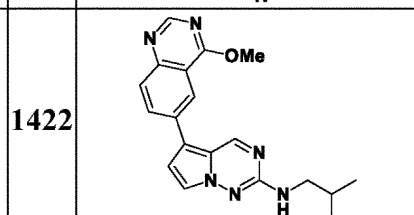
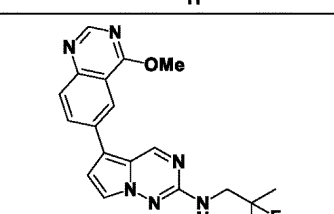
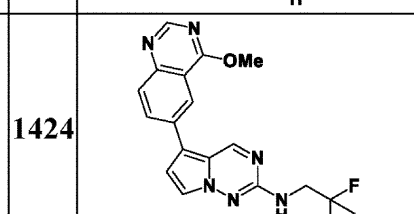
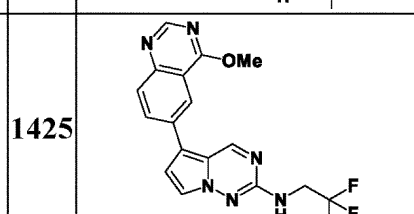
10

20

30

40

50

1405		1406		1407	
1408		1409		1410	
1411		1412		1413	
1414		1415		1416	
1417		1418		1419	
1420		1421		1422	
1423		1424		1425	

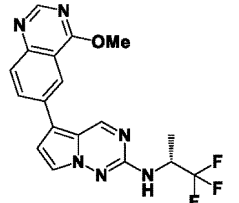
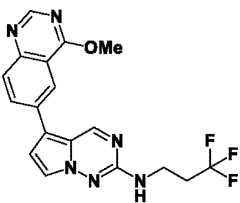
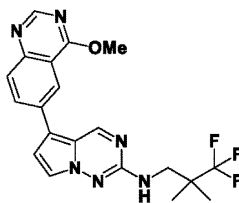
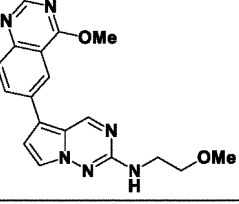
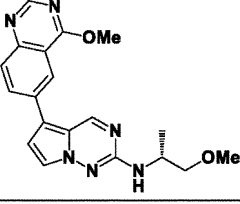
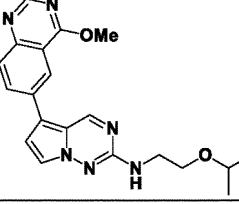
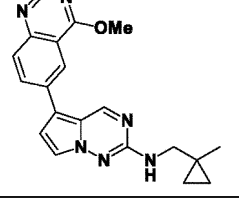
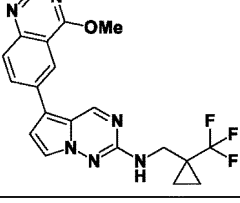
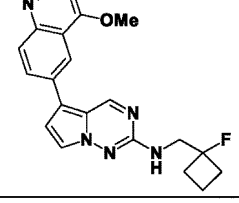
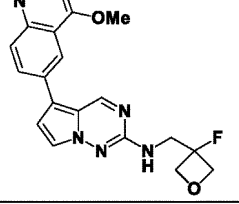
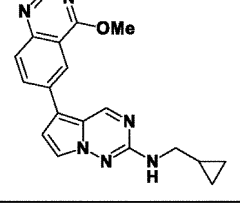
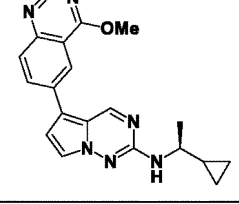
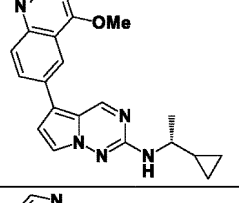
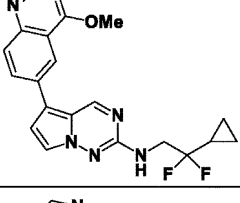
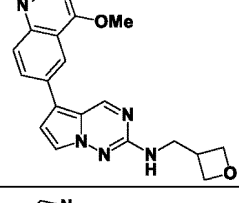
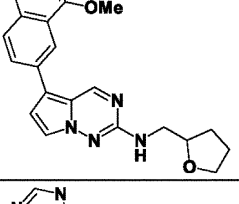
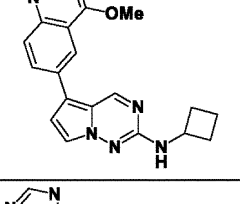
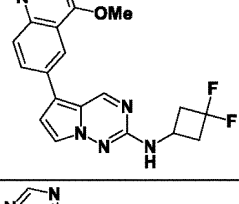
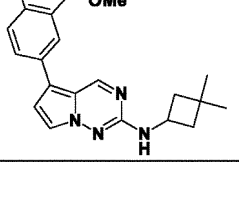
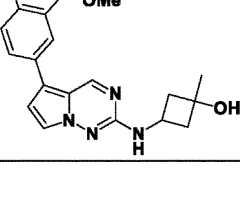
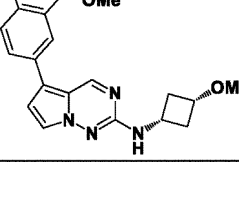
10

20

30

40

50

1426		1427		1428	
1429		1430		1431	
1432		1433		1434	
1435		1436		1437	
1438		1439		1440	
1441		1442		1443	
1444		1445		1446	

10

20

30

40

50

1447		1448		1449	
1450		1451		1452	
1453		1454		1455	
1456		1457		1458	
1459		1460		1461	
1462		1463		1464	
1465		1466		1467	

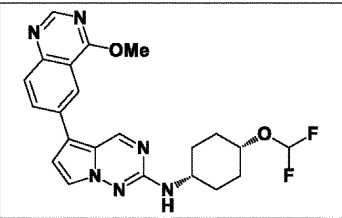
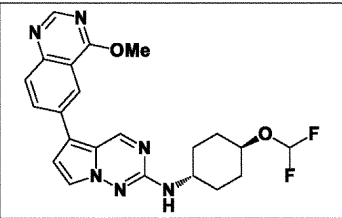
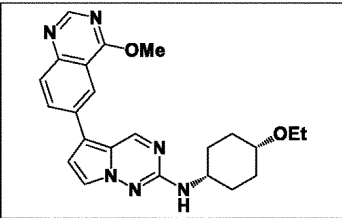
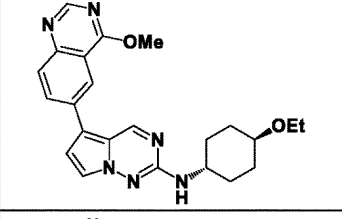
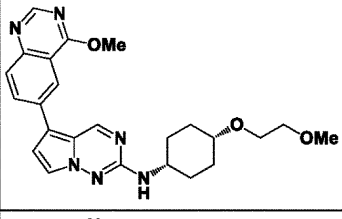
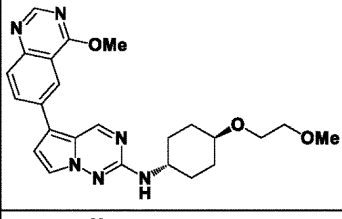
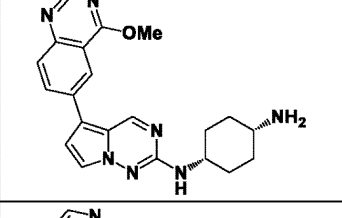
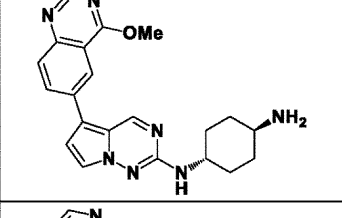
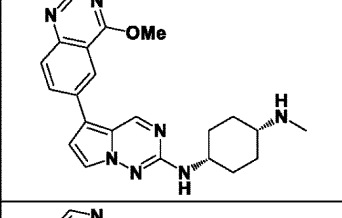
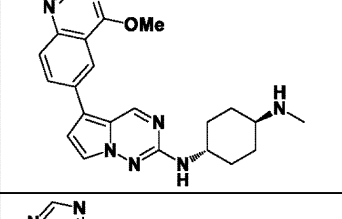
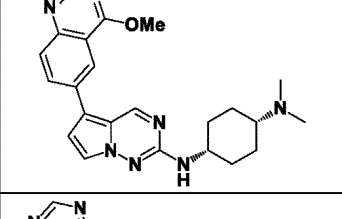
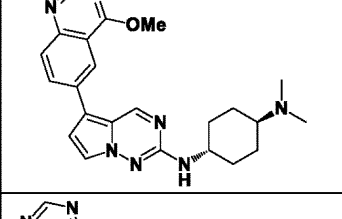
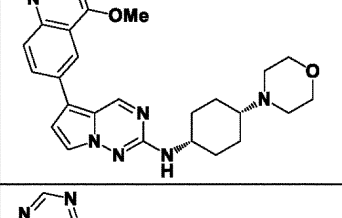
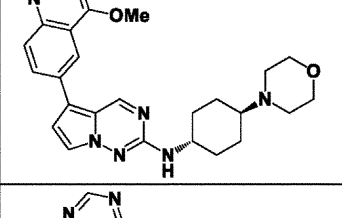
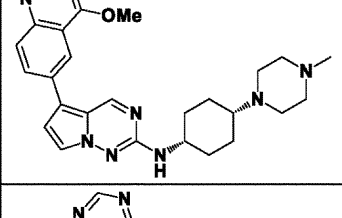
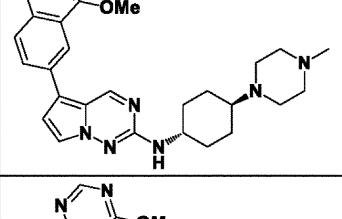
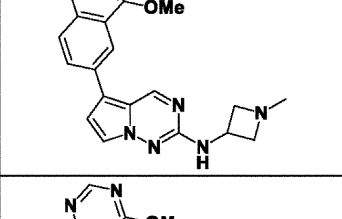
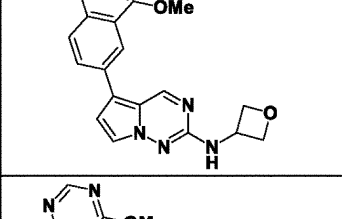
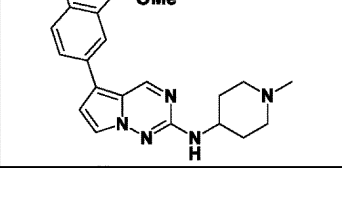
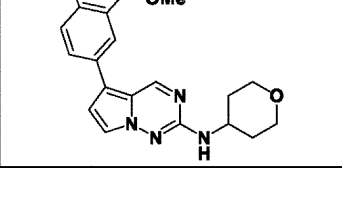
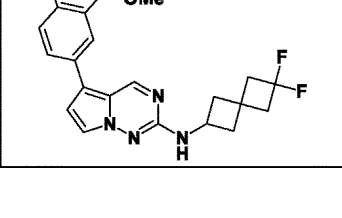
10

20

30

40

50

1468		1469		1470	
1471		1472		1473	
1474		1475		1476	
1477		1478		1479	
1480		1481		1482	
1483		1484		1485	
1486		1487		1488	

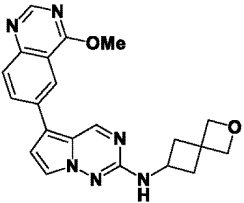
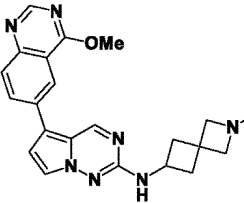
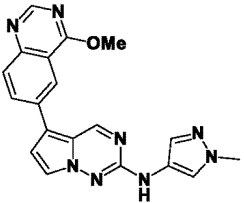
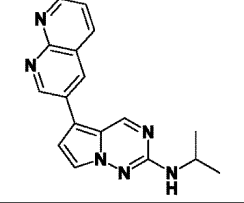
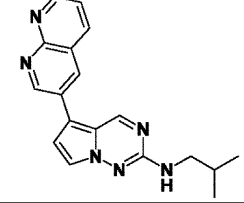
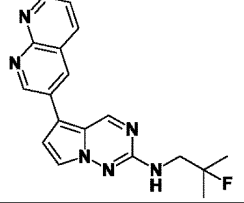
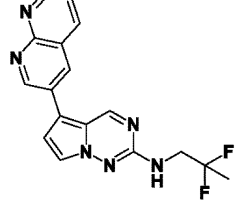
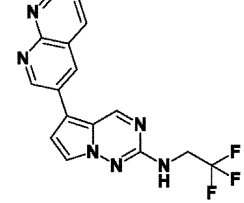
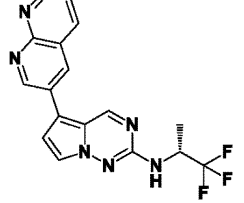
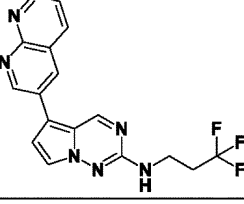
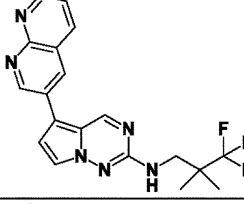
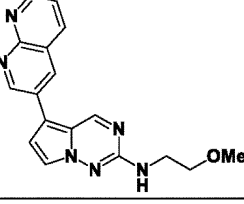
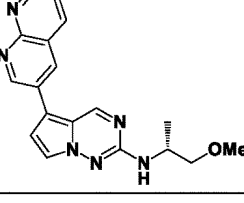
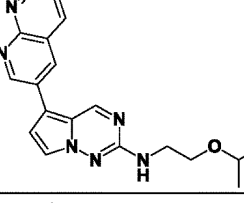
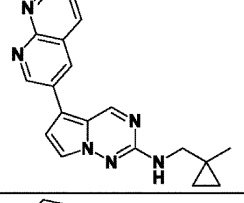
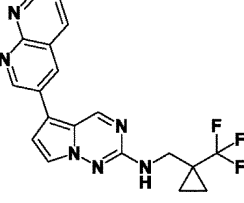
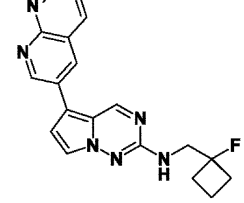
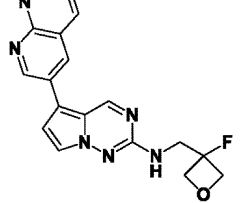
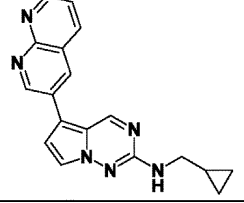
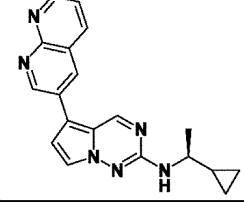
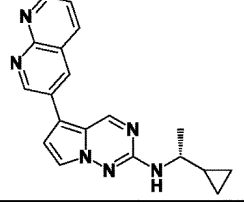
10

20

30

40

50

1489		1490		1491	
1492		1493		1494	
1495		1496		1497	
1498		1499		1500	
1501		1502		1503	
1504		1505		1506	
1507		1508		1509	

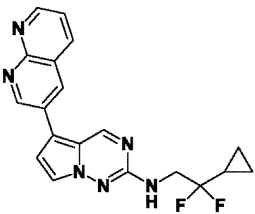
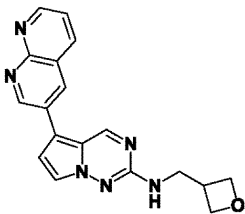
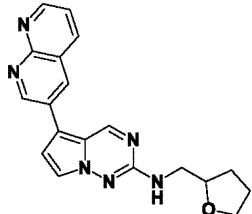
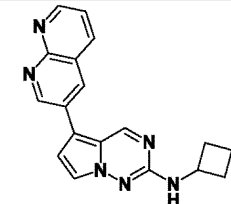
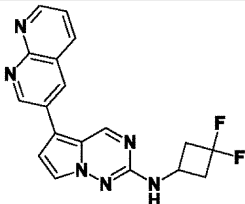
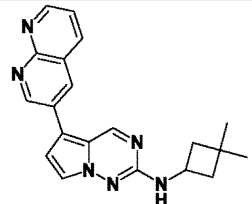
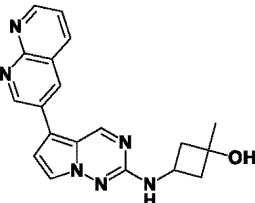
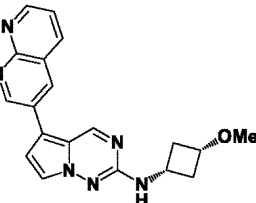
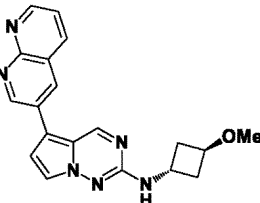
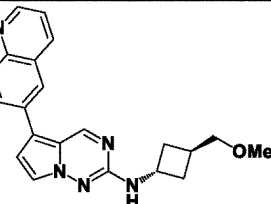
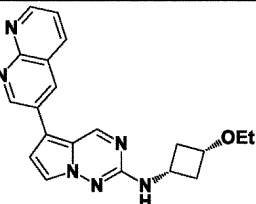
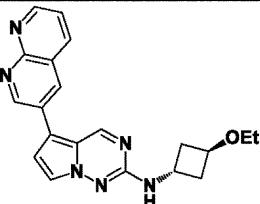
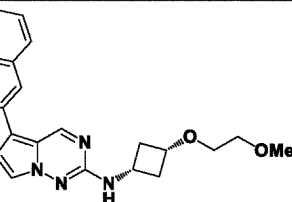
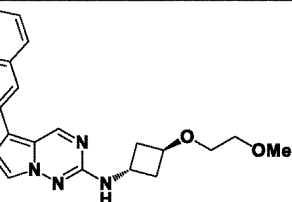
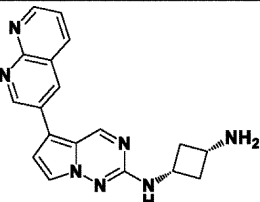
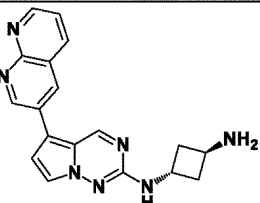
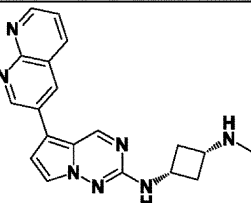
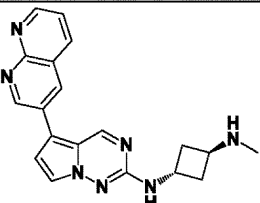
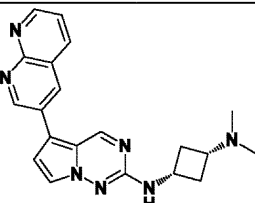
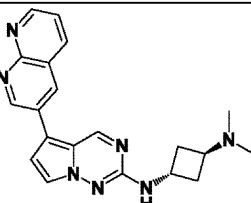
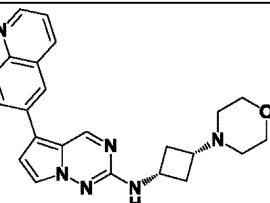
10

20

30

40

50

1510		1511		1512	
1513		1514		1515	
1516		1517		1518	
1519		1520		1521	
1522		1523		1524	
1525		1526		1527	
1528		1529		1530	

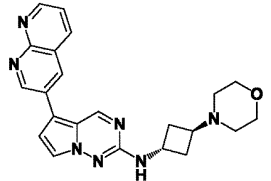
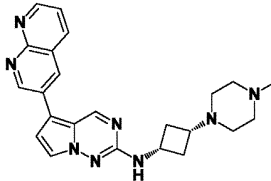
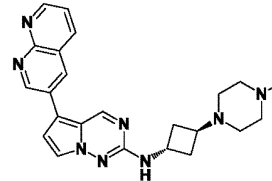
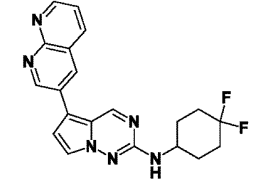
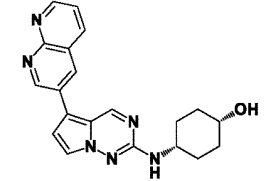
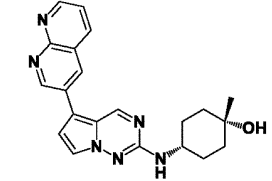
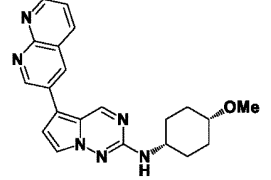
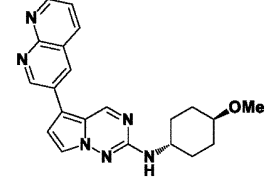
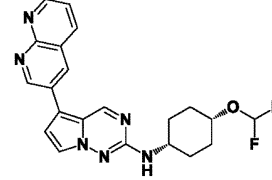
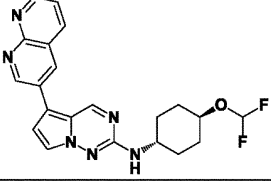
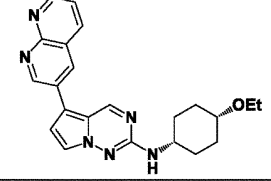
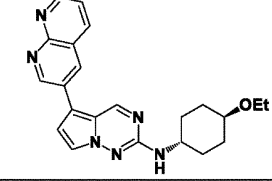
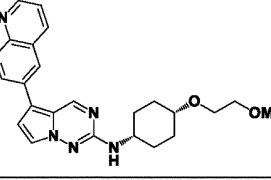
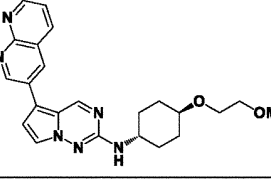
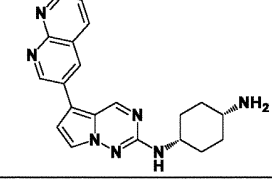
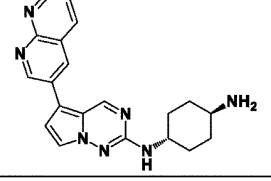
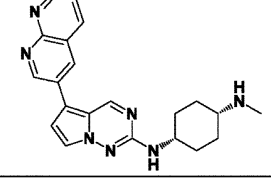
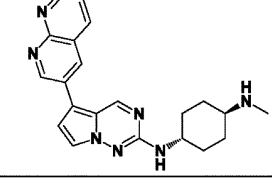
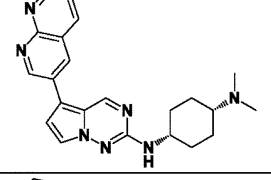
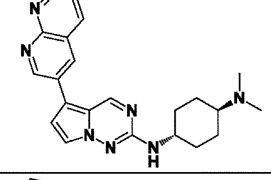
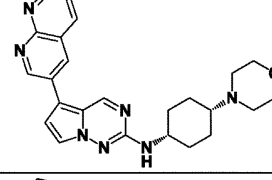
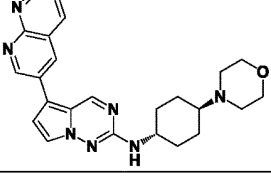
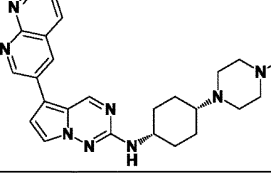
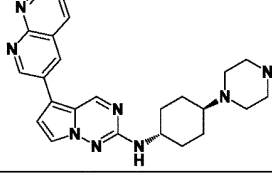
10

20

30

40

50

1531		1532		1533	
1534		1535		1536	
1537		1538		1539	
1540		1541		1542	
1543		1544		1545	
1546		1547		1548	
1549		1550		1551	
1552		1553		1554	

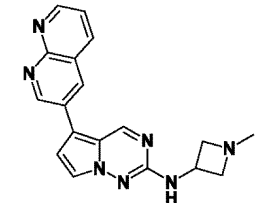
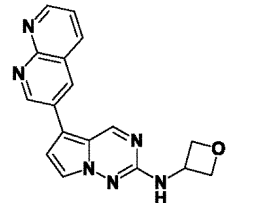
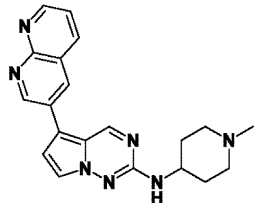
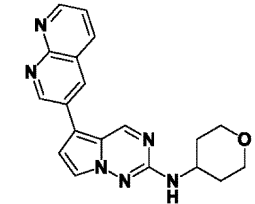
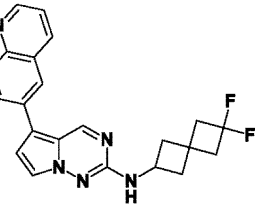
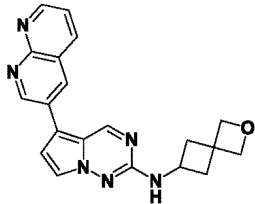
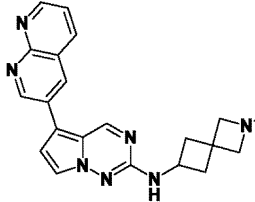
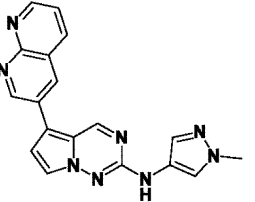
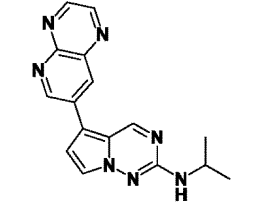
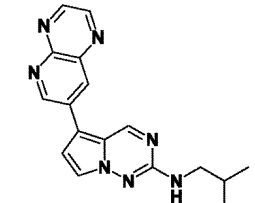
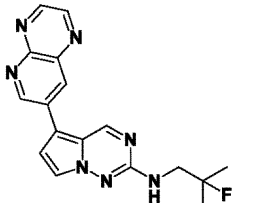
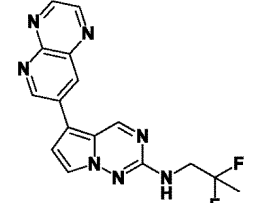
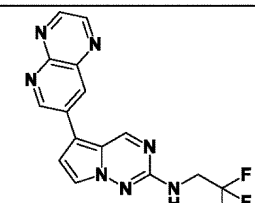
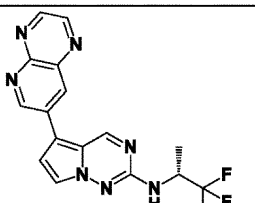
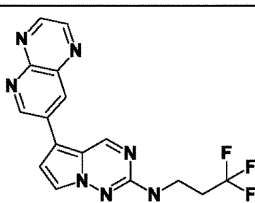
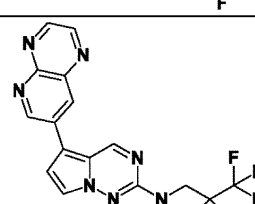
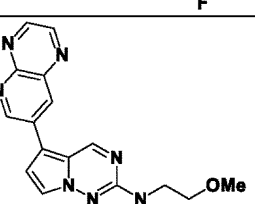
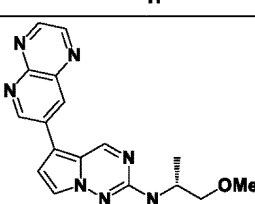
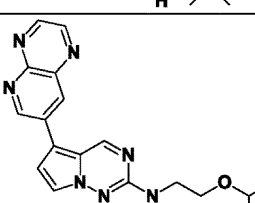
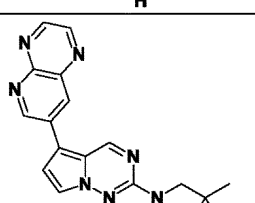
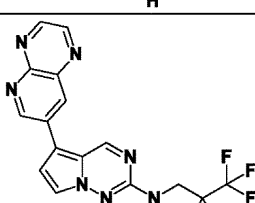
10

20

30

40

50

1555		1556		1557	
1558		1559		1560	
1561		1562		1563	
1564		1565		1566	
1567		1568		1569	
1570		1571		1572	
1573		1574		1575	

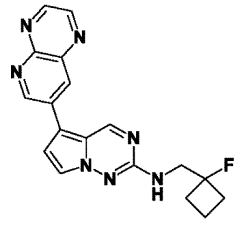
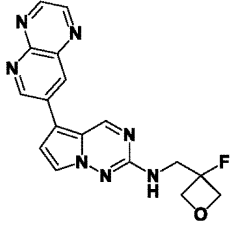
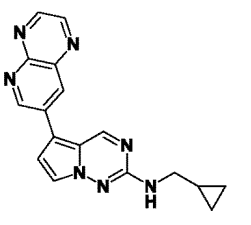
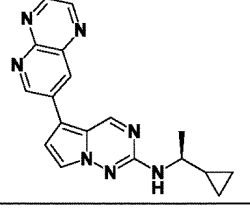
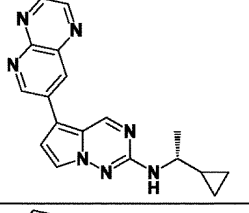
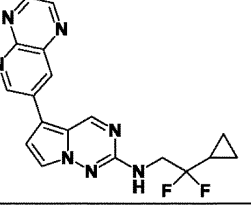
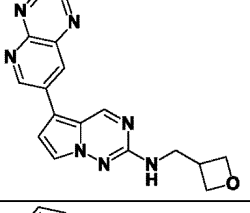
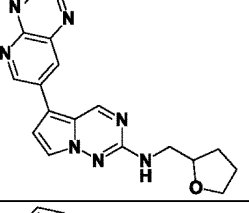
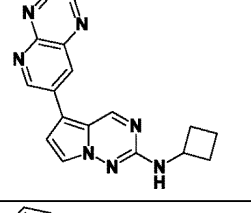
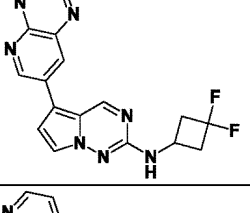
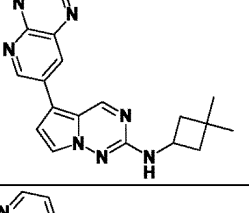
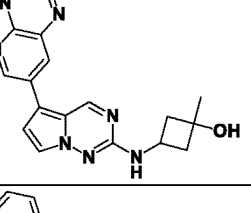
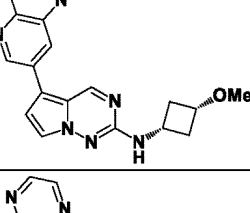
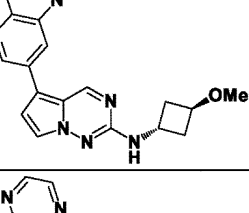
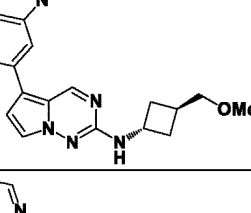
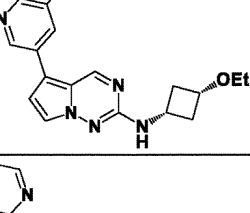
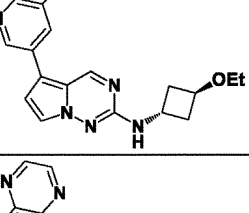
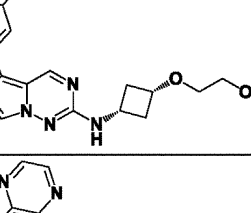
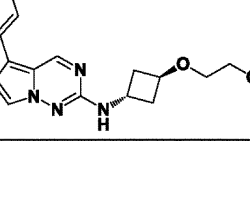
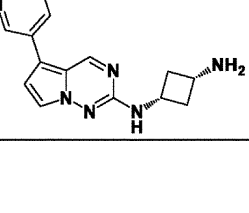
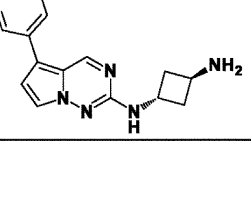
10

20

30

40

50

1576		1577		1578	
1579		1580		1581	
1582		1583		1584	
1585		1586		1587	
1588		1589		1590	
1591		1592		1593	
1594		1595		1596	

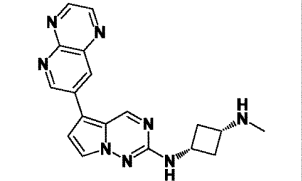
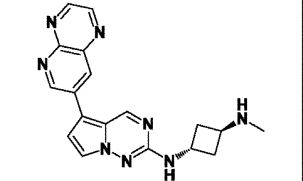
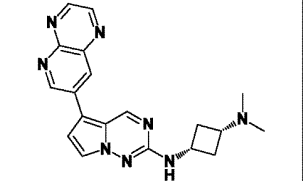
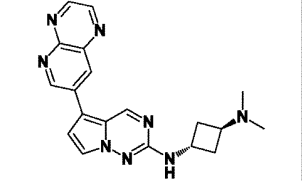
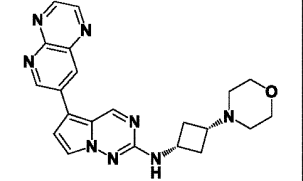
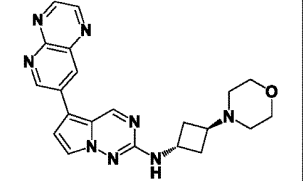
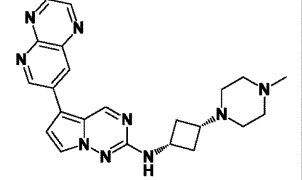
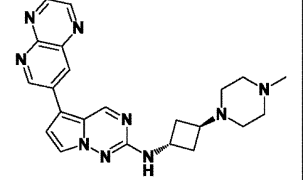
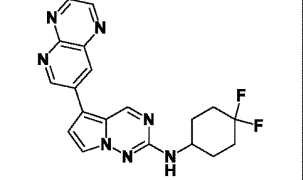
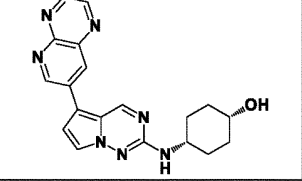
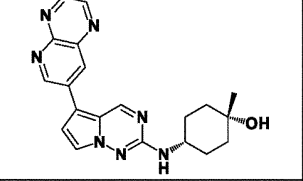
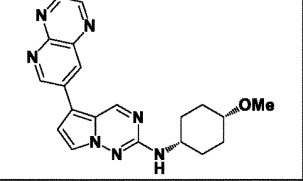
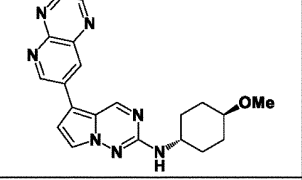
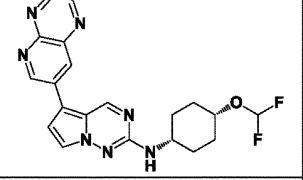
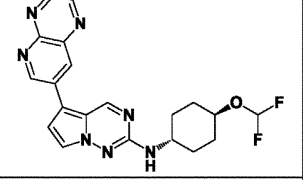
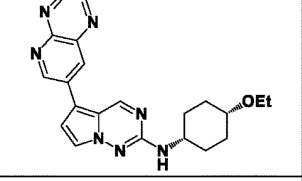
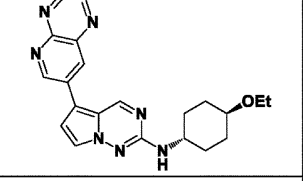
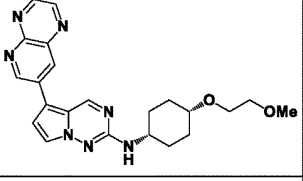
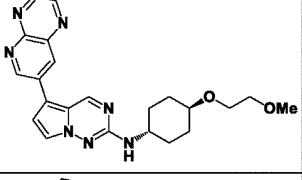
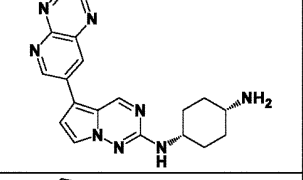
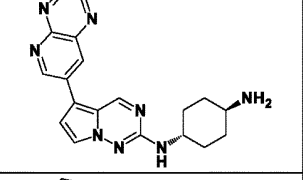
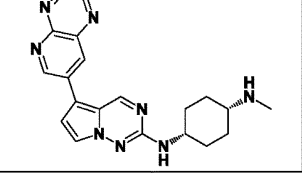
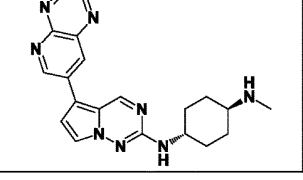
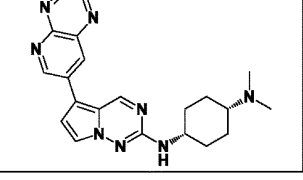
10

20

30

40

50

1597		1598		1599	
1600		1601		1602	
1603		1604		1605	
1606		1607		1608	
1609		1610		1611	
1612		1613		1614	
1615		1616		1617	
1618		1619		1620	

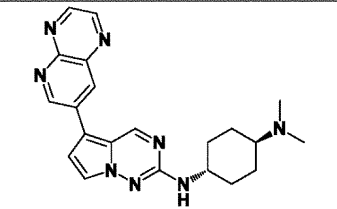
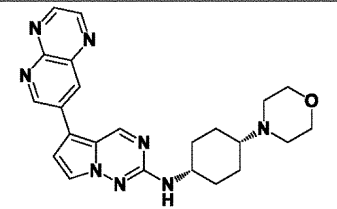
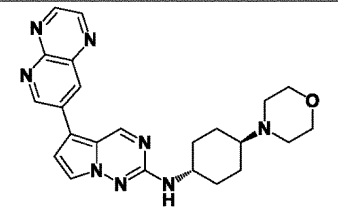
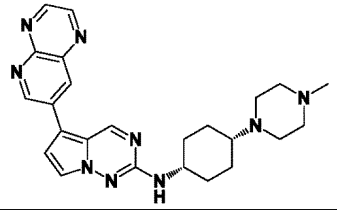
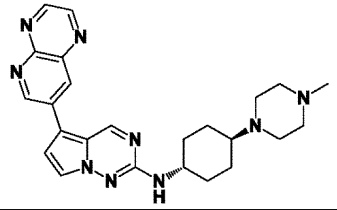
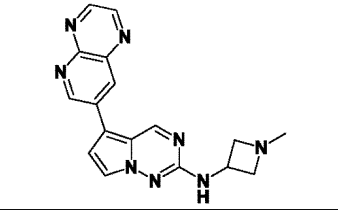
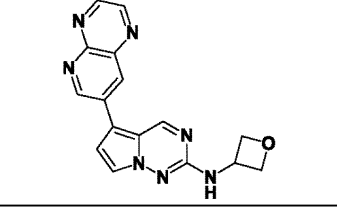
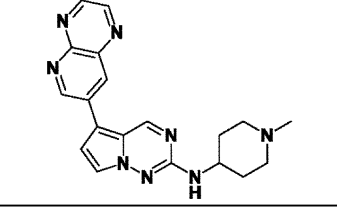
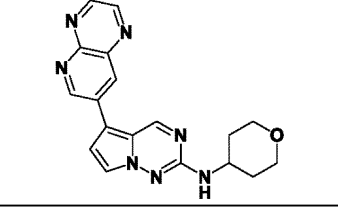
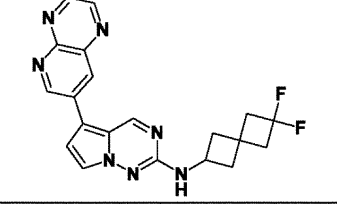
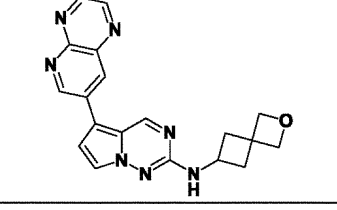
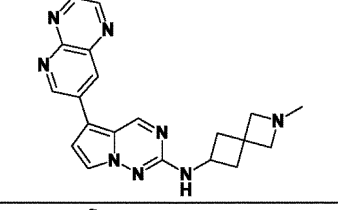
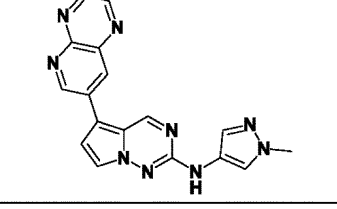
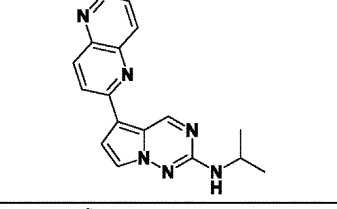
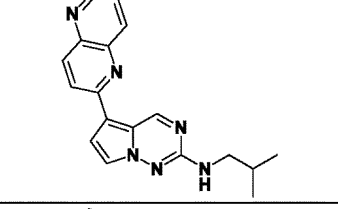
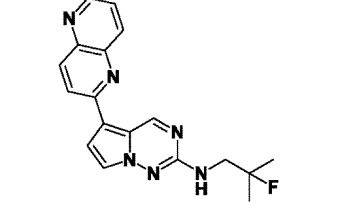
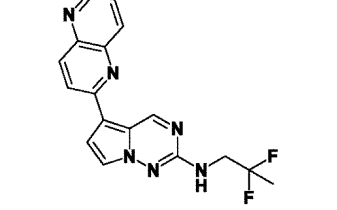
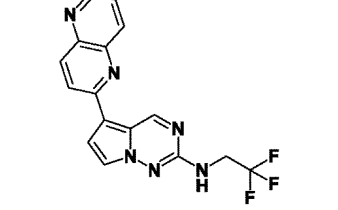
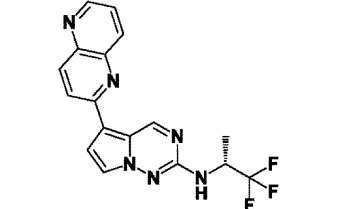
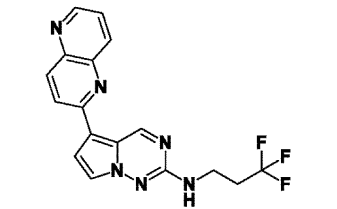
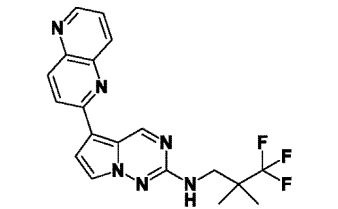
10

20

30

40

50

1621		1622		1623	
1624		1625		1626	
1627		1628		1629	
1630		1631		1632	
1633		1634		1635	
1636		1637		1638	
1639		1640		1641	

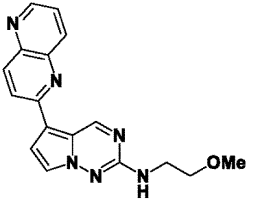
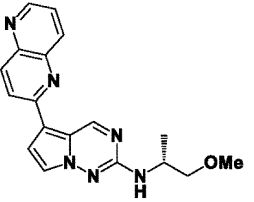
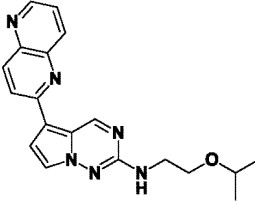
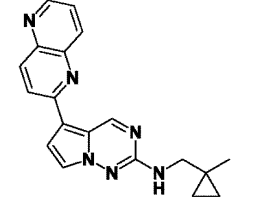
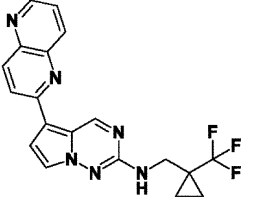
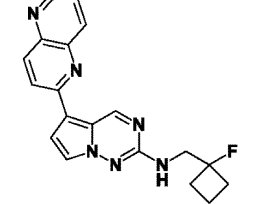
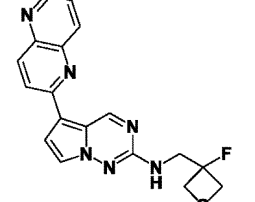
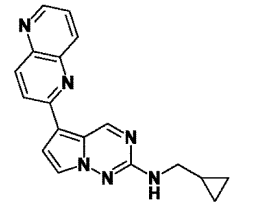
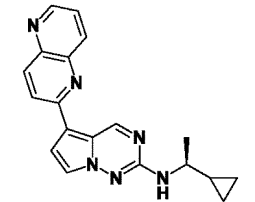
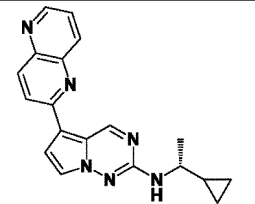
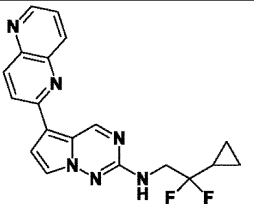
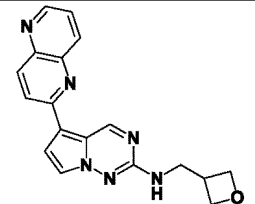
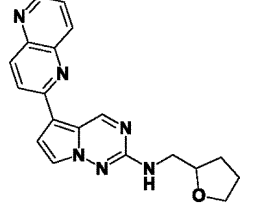
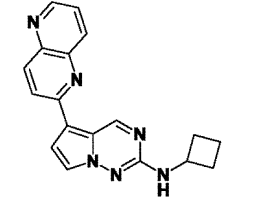
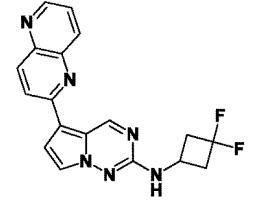
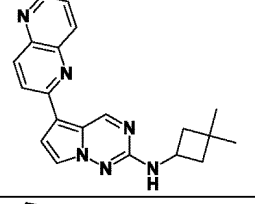
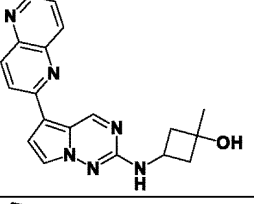
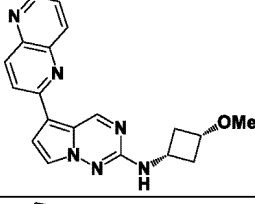
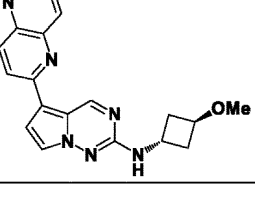
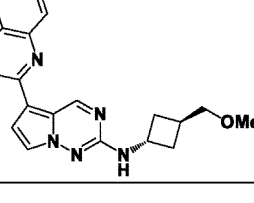
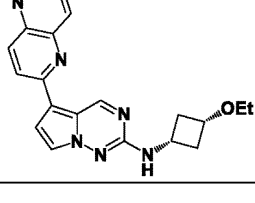
10

20

30

40

50

1642		1643		1644	
1645		1646		1647	
1648		1649		1650	
1651		1652		1653	
1654		1655		1656	
1657		1658		1659	
1660		1661		1662	

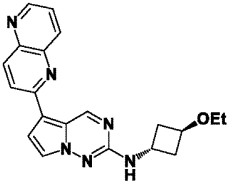
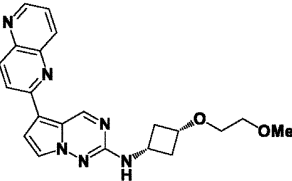
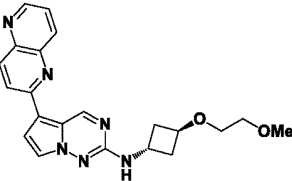
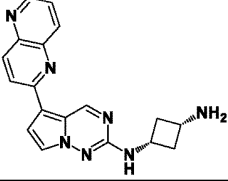
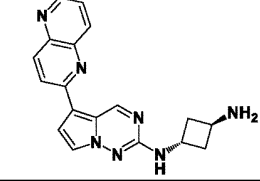
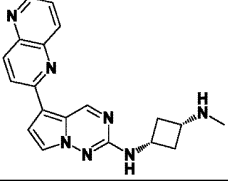
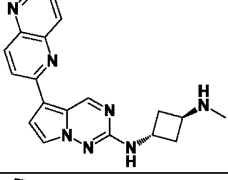
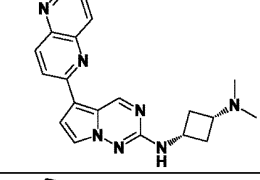
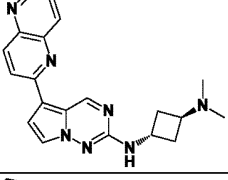
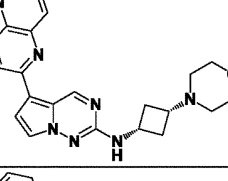
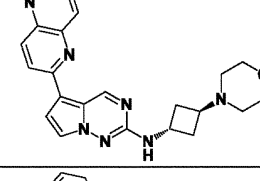
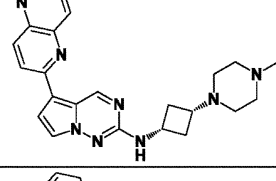
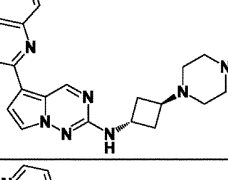
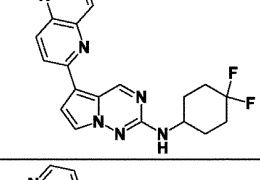
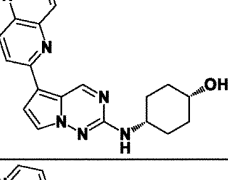
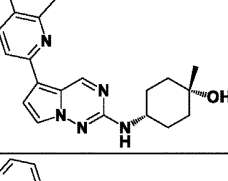
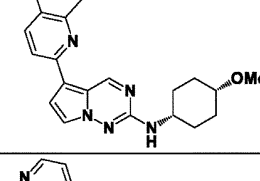
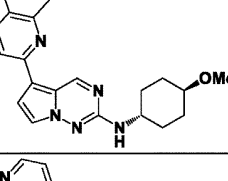
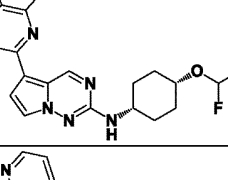
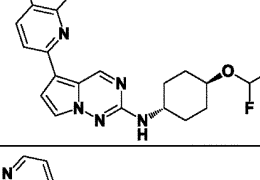
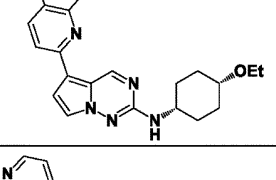
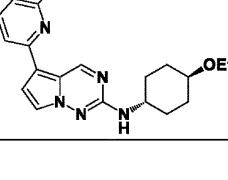
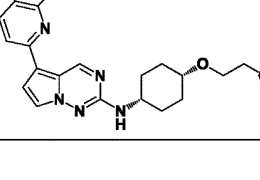
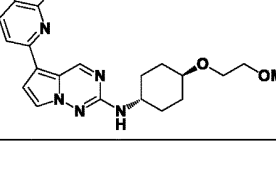
10

20

30

40

50

1663		1664		1665	
1666		1667		1668	
1669		1670		1671	
1672		1673		1674	
1675		1676		1677	
1678		1679		1680	
1681		1682		1683	
1684		1685		1686	

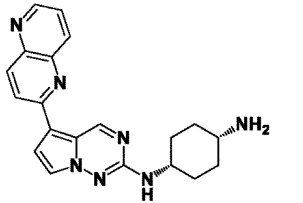
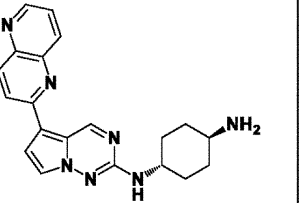
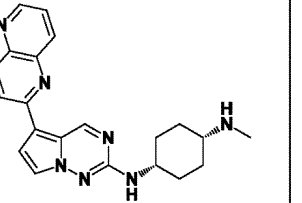
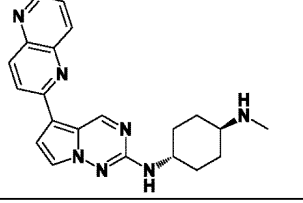
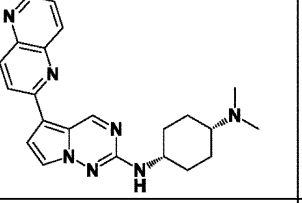
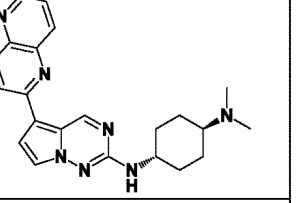
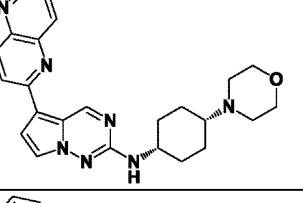
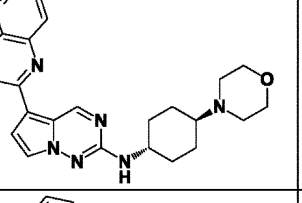
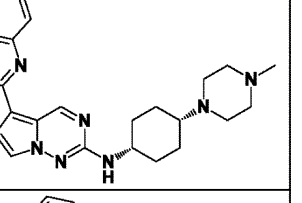
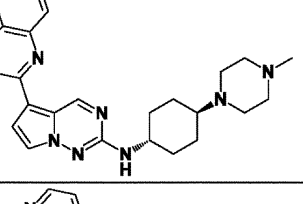
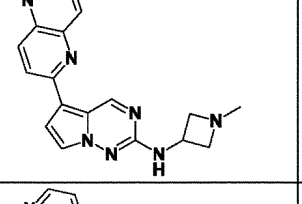
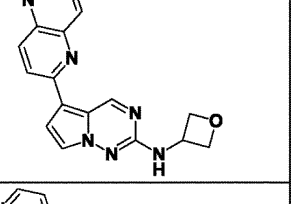
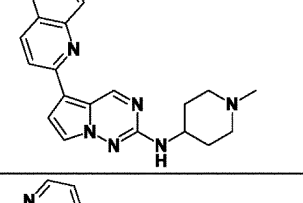
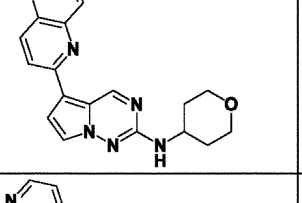
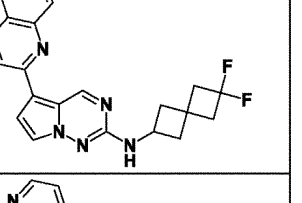
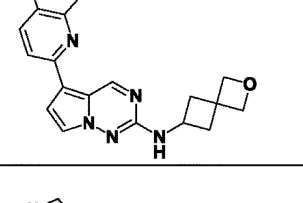
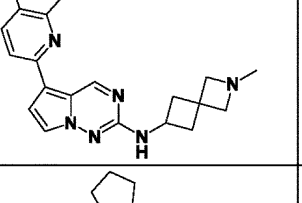
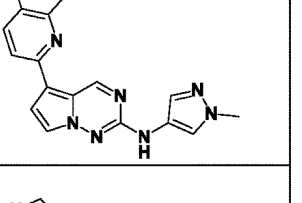
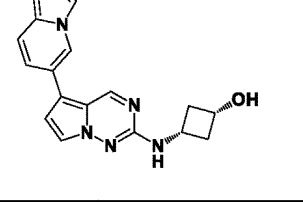
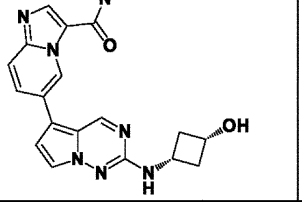
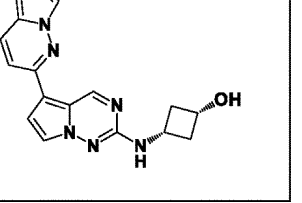
10

20

30

40

50

1687		1688		1689	
1690		1691		1692	
1693		1694		1695	
1696		1697		1698	
1699		1700		1701	
1702		1703		1704	
1705		1706		1707	

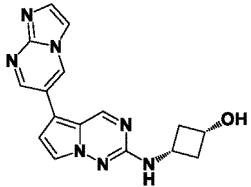
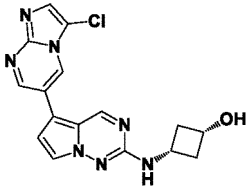
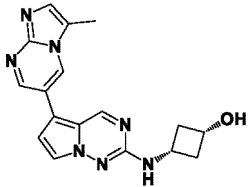
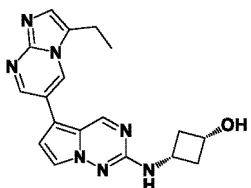
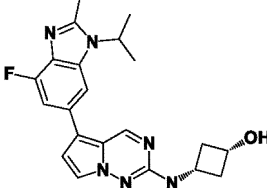
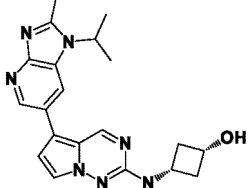
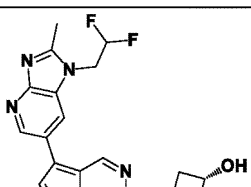
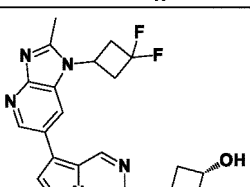
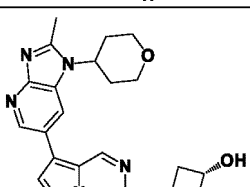
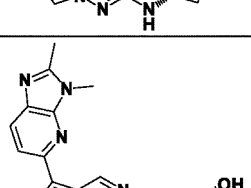
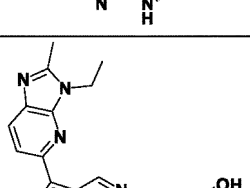
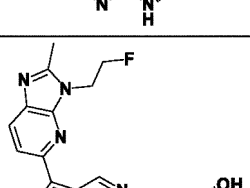
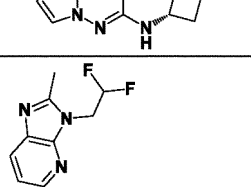
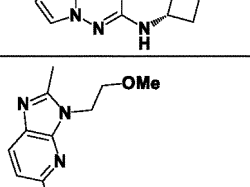
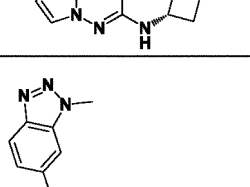
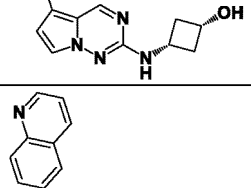
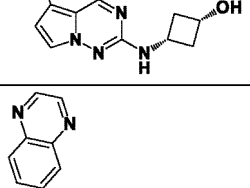
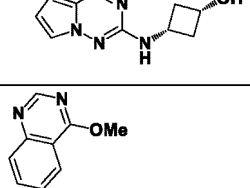
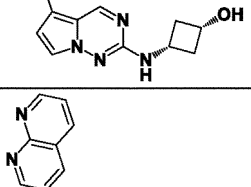
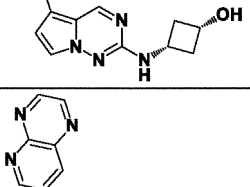
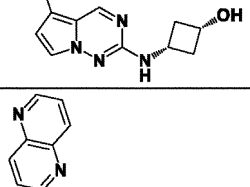
10

20

30

40

50

1708		1709		1710	
1711		1712		1713	
1714		1715		1716	
1717		1718		1719	
1720		1721		1722	
1723		1724		1725	
1726		1727		1728	

10

20

30

40

50

1729		1730		1731	
1732		1733		1734	
1735		1736		1737	
1738		1739		1740	
1741		1742		1743	
1744		1745		1746	
1747		1748		1749	

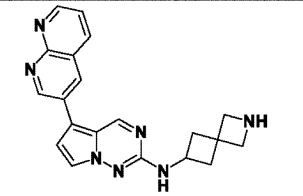
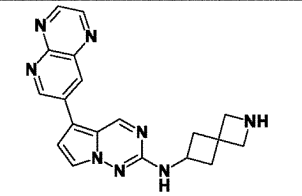
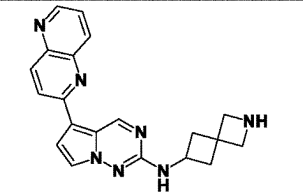
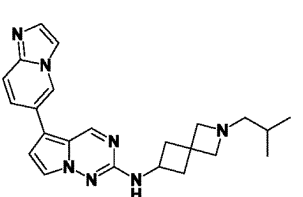
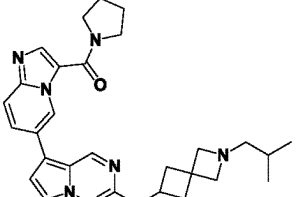
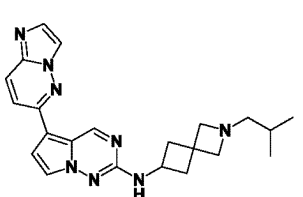
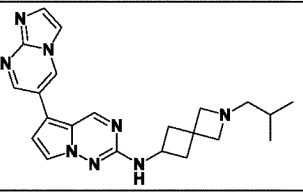
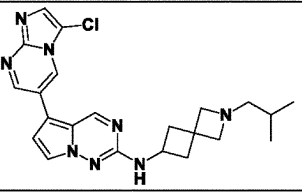
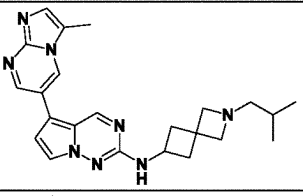
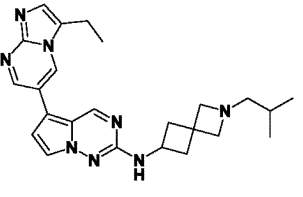
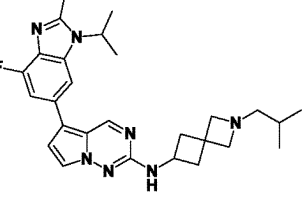
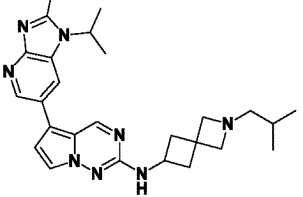
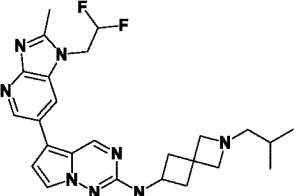
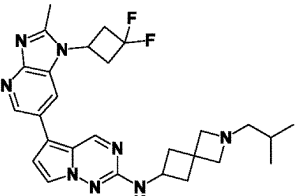
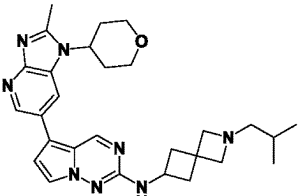
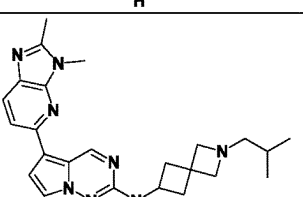
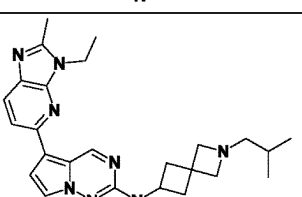
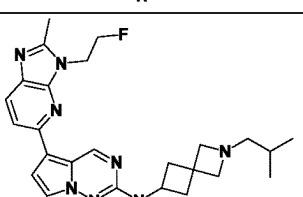
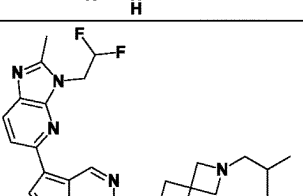
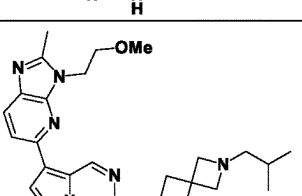
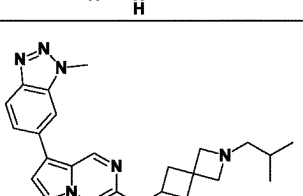
10

20

30

40

50

1750		1751		1752	
1753		1754		1755	
1756		1757		1758	
1759		1760		1761	
1762		1763		1764	
1765		1766		1767	
1768		1769		1770	

10

20

30

40

50

1771		1772		1773	
1774		1775		1776	
1777		1778		1779	
1780		1781		1782	
1783		1784		1785	
1786		1787		1788	
1789		1790		1791	

10

20

30

40

50

1792		1793		1794	
1795		1796		1797	
1798		1799		1800	
1801		1802		1803	
1804		1805		1806	
1807		1808		1809	
1810		1811		1812	

10

20

30

40

50

1813		1814		1815	
1816		1817		1818	
1819		1820		1821	
1822		1823		1824	
1825		1826		1827	
1828		1829		1830	
1831		1832		1833	

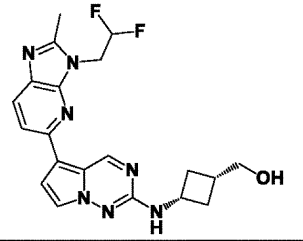
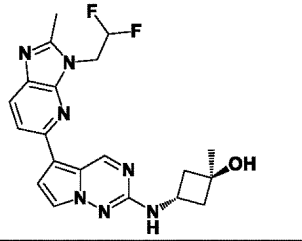
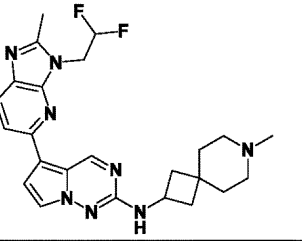
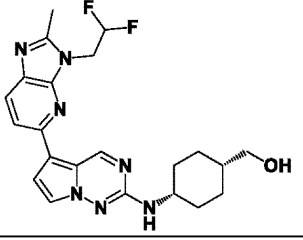
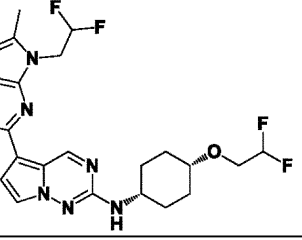
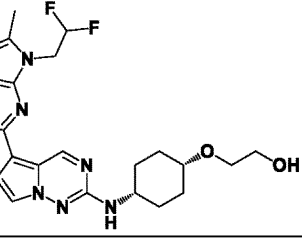
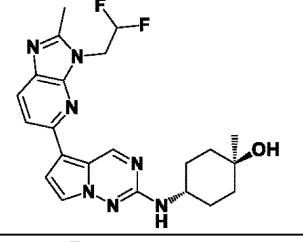
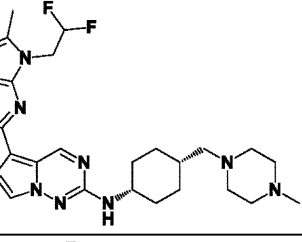
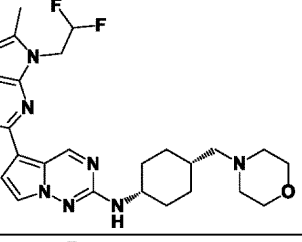
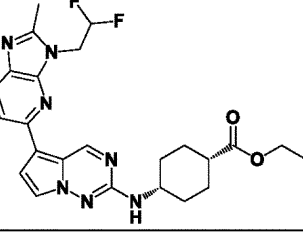
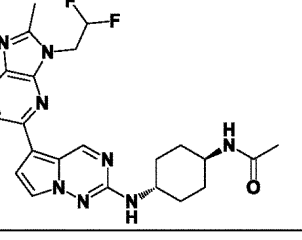
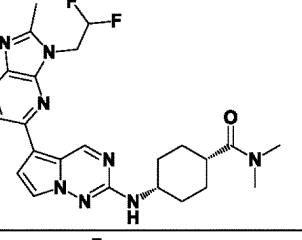
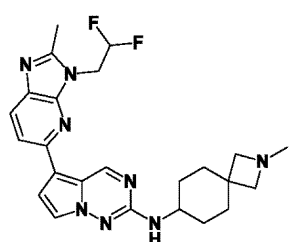
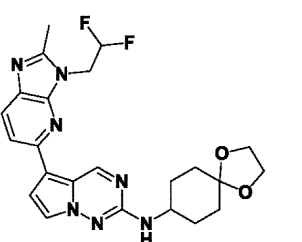
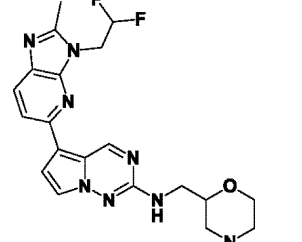
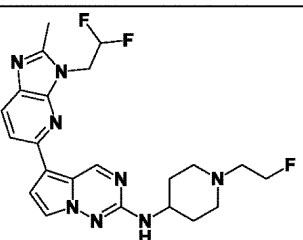
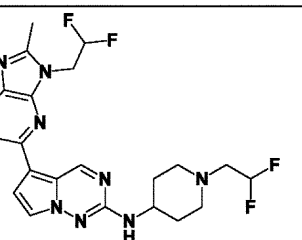
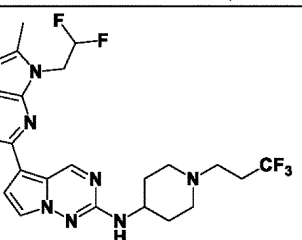
10

20

30

40

50

1834		1835		1836	
1837		1838		1839	
1840		1841		1842	
1843		1844		1845	
1846		1847		1848	
1849		1850		1851	

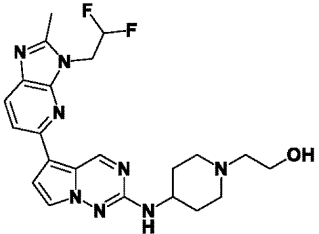
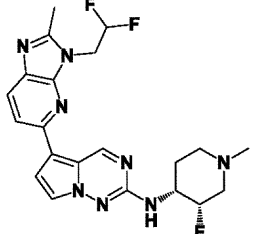
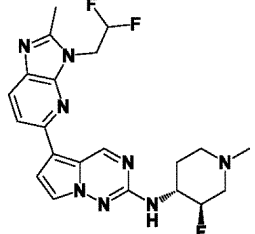
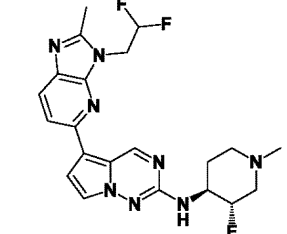
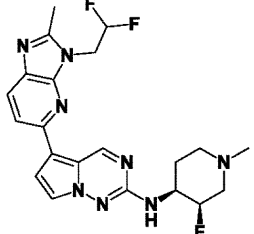
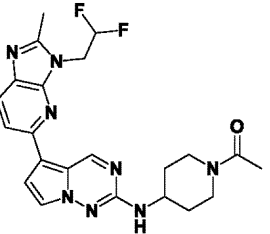
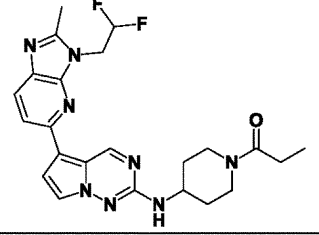
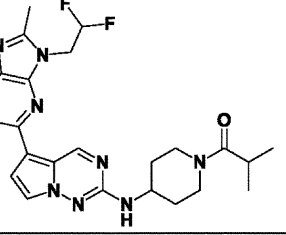
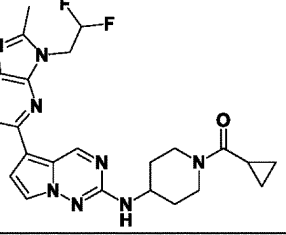
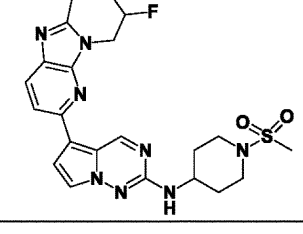
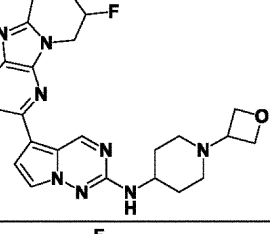
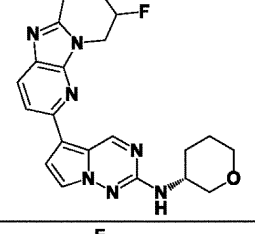
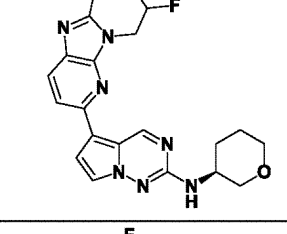
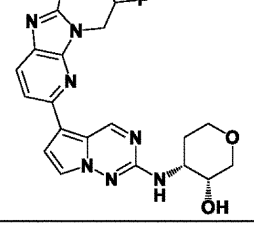
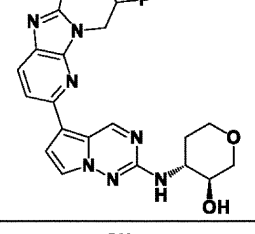
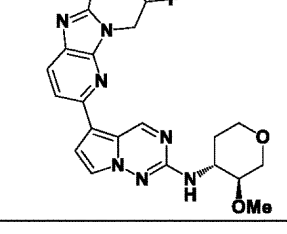
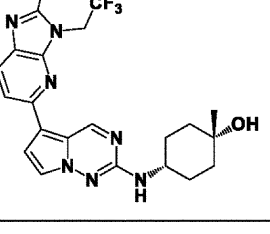
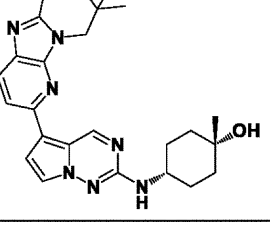
10

20

30

40

50

1852		1853		1854	
1855		1856		1857	
1858		1859		1860	
1861		1862		1863	
1864		1865		1866	
1867		1868		1869	

10

20

30

40

50

1870		1871		1872	
1873		1874		1875	
1876		1877		1878	
1879		1880		1881	
1882		1883		1884	
1885		1886		1887	

10

20

30

40

50

1888		1889		1890	
1891		1892		1893	
1894		1895		1896	
1897		1898		1899	
1900		1901		1902	
1903		1904		1905	

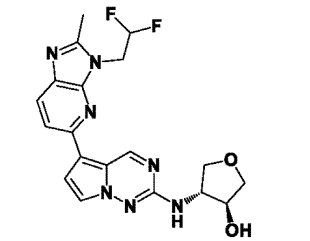
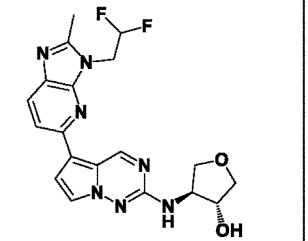
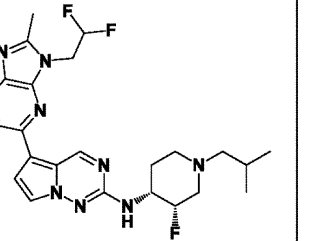
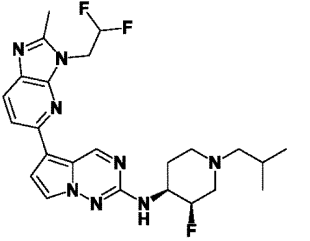
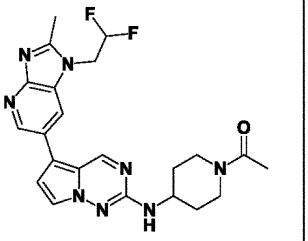
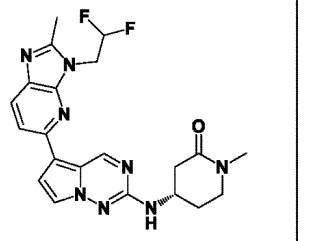
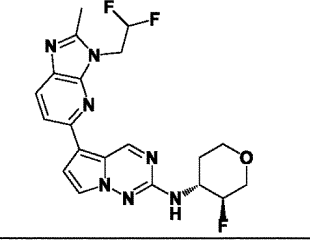
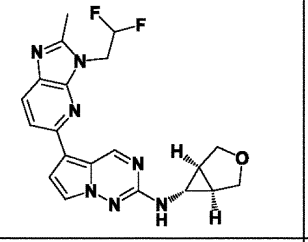
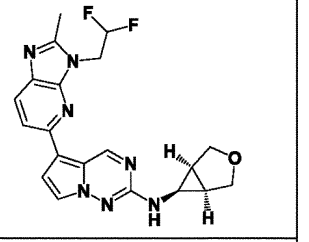
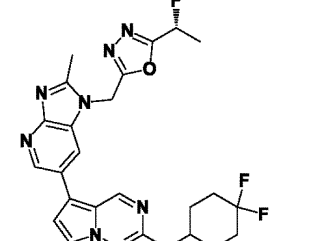
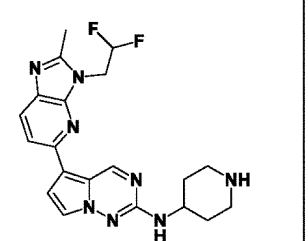
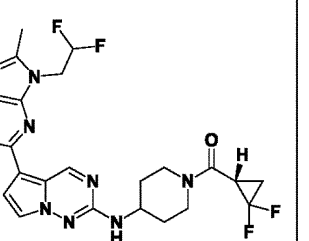
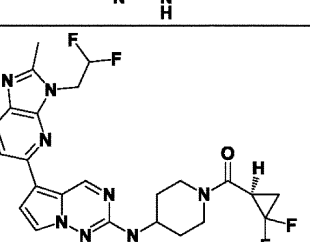
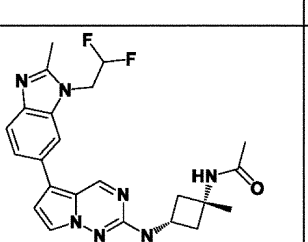
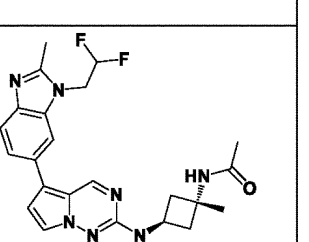
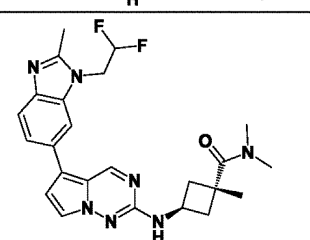
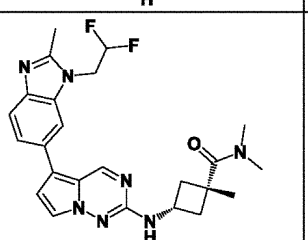
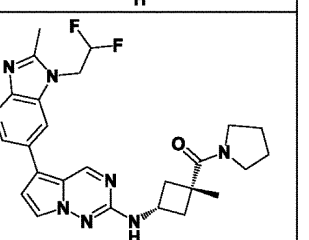
10

20

30

40

50

1906		1907		1908	
1909		1910		1911	
1912		1913		1914	
1915		1916		1917	
1918		1919		1920	
1921		1922		1923	

10

20

30

40

50

1924		1925		1926	
1927		1928		1929	
1930		1931		1932	
1933		1934		1935	
1936		1937		1938	
1939		1940		1941	

10

20

30

40

50

1942		1943		1944	
1945		1946		1947	
1948		1949		1950	
1951		1952		1953	
1954		1955		1956	
1957		1958		1959	

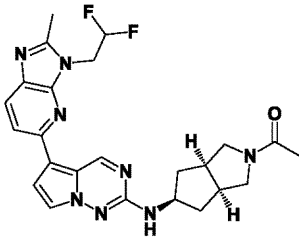
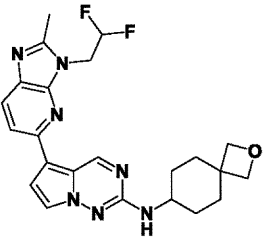
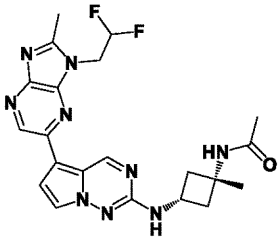
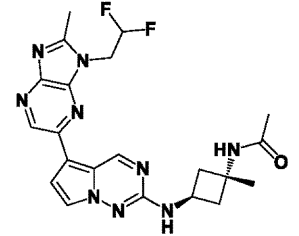
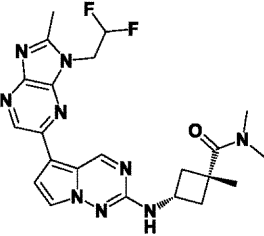
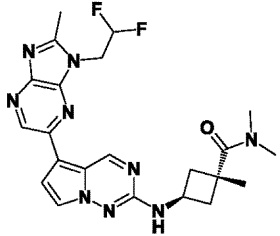
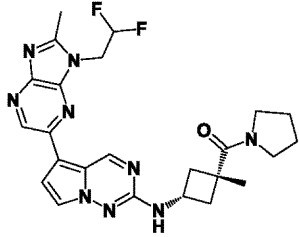
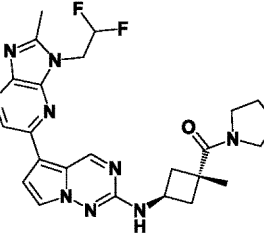
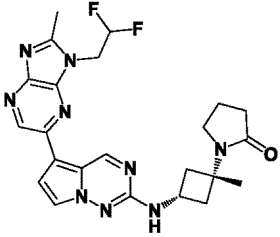
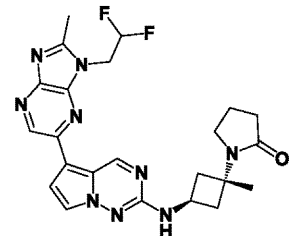
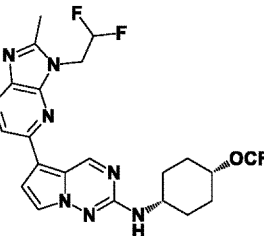
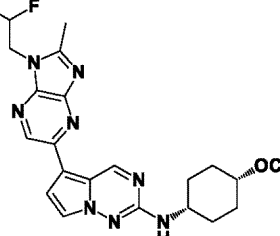
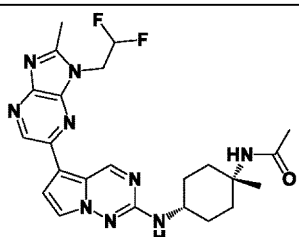
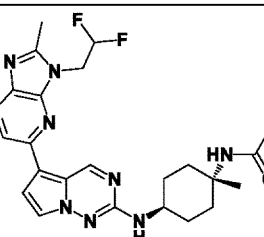
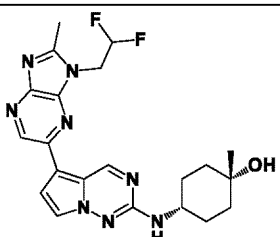
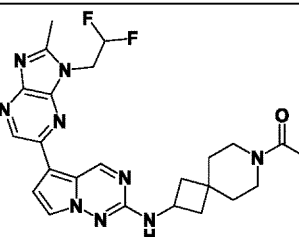
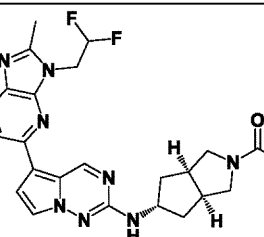
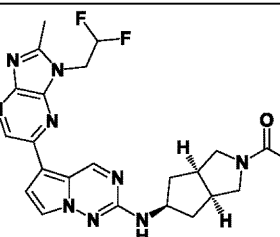
10

20

30

40

50

1960		1961		1962	
1963		1964		1965	
1966		1967		1968	
1969		1970		1971	
1972		1973		1974	
1975		1976		1977	

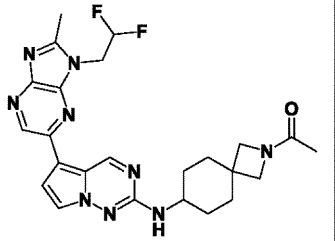
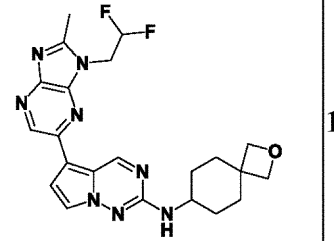
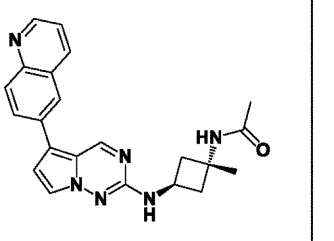
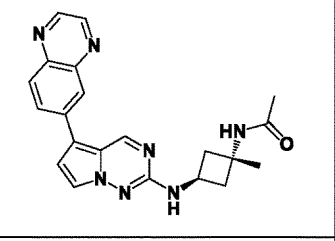
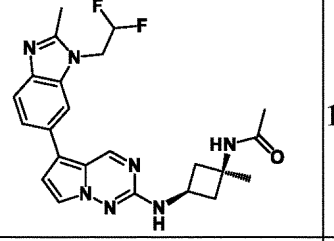
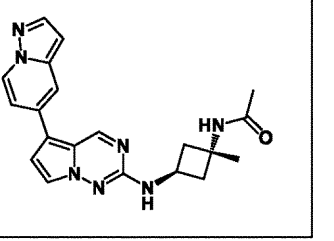
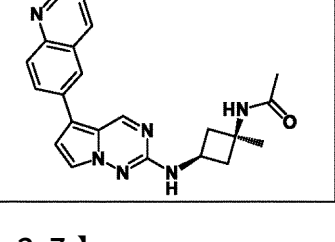
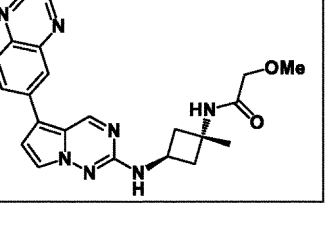
10

20

30

40

50

1978		1979		1980	
1981		1982		1983	
1984		1985			

10

20

【0127】

投与および薬学的組成物

いくつかの態様は、(a) 治療有効量の本明細書において提供される化合物、あるいはその対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくは互変異性体、または薬学的に許容される塩と；(b) 薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を含む。

【0128】

また、本明細書において提供される化合物は、他の公知の剤との組み合わせ(同時投与または順次投与される)で有用でありうる。

【0129】

式(I)の化合物と、別の有効剤との組み合わせによって処置可能な疾患の非限定的な例としては、結腸直腸がん、卵巣がん、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、膀胱がん、脳腫瘍、急性巨核芽球性白血病(AMKL)、および変形性関節症がある。例えば、式(I)の化合物を1つまたは複数の化学療法化合物と組み合わせることができる。

30

【0130】

いくつかの態様では、肝細胞癌を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))；レゴラフェニブ(Stivarga(登録商標)、Regonix(登録商標))、ニボルマブ(Opdivo(登録商標))；レンバチニブ(Lenvima(登録商標))；ペムプロリズマブ(Keytruda(登録商標))；カボザンチニブ(Cometriq(登録商標)、Cabometyx(登録商標))；5-フルオロウラシル(5-FU(登録商標))；ラムシルマブ(Cyramza(登録商標))；ゲムシタピンとオキサリプラチンとの合剤(GEMOX)。式(I)の化合物との組み合わせで実行可能な他の治療としてはi) 経カテーテル動脈化学塞栓術(TACE)とドキソルビシン(DOXIL(登録商標))、シスプラチン、またはマイトマイシンC(Mitosol(登録商標)、Mutamycin(登録商標)、Jelmyto(登録商標))との併用；ii) 低線量率小線源治療がある。

40

【0131】

いくつかの態様では、頭頸部扁平上皮癌を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：経口的ロボット支援手術(TORS)；TORSと放射線療法との併用；ラトロレクチニブ(Vitrakvi(登録商標))；EGFR阻害剤、例えばエルロチニブ(Tarceva(登録商標))、オシメルチニブ(Tagrisso(登録商標))

50

))、ネラチニブ(Nerlynx(登録商標))、ゲフィチニブ(Iressa(登録商標))、セツキシマブ(Erbitux(登録商標))、パニツムマブ(Vectibix(登録商標))、ダコミチニブ(Vizimpro(登録商標))、ラパチニブ(Tykerb(登録商標))、ネシツムマブ(Portrazza)、およびバンデタニブ(Caprelsa(登録商標))。

【0132】

いくつかの態様では、急性リンパ芽球性白血病(ALL)を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：寛解導入療法；地固め療法；ネララビン(Arranon(登録商標))；黒脚病菌アスパラギナーゼ(Erwinaze(登録商標))；黒脚病菌アスパラギナーゼ(組換え)-rywn(Rylaze(登録商標))；カラスパルガーゼペゴル-mknl(Asparlas(登録商標))；イノツズマブオゾガマイシン(Besponsa(登録商標))；ブリナツモマブ(Blinicyto(登録商標))；塩酸ダウノルピシン(Cerubidine(登録商標))；クロファラビン(Clolar(登録商標))；シクロホスファミド；メトトレキサートナトリウム(Trexall(登録商標))；シタラビン(Cytosar-U(登録商標))；ダサチニブ(Sprycel(登録商標))；デキサメタゾン；メシル酸イマチニブ(Gleevec(登録商標))；塩酸ボナチニブ(Imclusig(登録商標))；メルカプトプリン(Purinethol(登録商標)、Purixan(登録商標))；チサゲンレクロイセル(Kymriah(登録商標))；硫酸ピンクリスチンリボソーム(Marqibo(登録商標))；ペグアスパルガーゼ(Oncaspar(登録商標))；プレドニゾン；塩酸ダウノルピシン(Rubidomycin(登録商標))；および硫酸ピンクリスチン。

10

【0133】

いくつかの態様では、膀胱がんを、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：焼灼術および塞栓術の処置；ゲムシタビン(Gemzar(登録商標))；5-フルオロウラシル(5-FU(登録商標))；オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))；アルブミン結合パクリタキセル(Abraxane(登録商標))；カペシタビン(Xeloda(登録商標))；シスプラチン；イリノテカン(Camptosar(登録商標))；リボソームイリノテカン(Onivyde(登録商標))；パクリタキセル(Taxol(登録商標))、およびドセタキセル(Taxotere(登録商標))。

20

【0134】

いくつかの態様では、脳腫瘍を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：カルムスチンをグリアデル・ウェフアーによって投与することができる；膠芽腫および高悪性度神経膠腫では、放射線療法と毎日の低用量テモゾロミド(Temodar(登録商標))との併用、続いて放射線療法後6ヶ月間～1年間の毎月のテモゾロミドの投与；ロムスチン(Gleostine(登録商標))、プロカルバジン(Matulane(登録商標))、およびピンクリスチン(Vincasar(登録商標))が放射線療法と共に使用されている；ペバシズマブ(Avastin(登録商標)、Mvasi(登録商標))による抗血管新生治療；ならびにラトロレクチニブ(Vitrakvi(登録商標))を使用する標的化治療。

30

【0135】

いくつかの態様では、急性巨核芽球性白血病(AMKL)を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：シタラビン(Cytosar-U(登録商標))、エトポシド(Vepesid(登録商標))、およびアントラサイクリン薬。アントラサイクリンとしてはダウノルピシン(Cerubidine(登録商標))、イダルピシン(Idamycin(登録商標))、およびミトキサントロン(Novantrone(登録商標))が挙げられる。

40

【0136】

いくつかの態様では、急性骨髄性白血病(AML)を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる：ベネトクラクスおよび低メチル化剤(例えばデシタビン、アザシチジン)、導入化学療法(シタラビンおよびアントラサイクリン(例えばダウノルピシンまたはイダルピシン)、オールトランスレチノイン酸(ATRA)および三酸化ヒ素(ATO)単剤治療薬またはアントラサイクリンのいずれか)、地固め療法(シタラビン)。

50

【0137】

いくつかの態様では、骨髄異形成症候群(MDS)を、式(I)の化合物と以下の薬物/治療のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる: 5-アザシチジン、デシタビン、レナリドミド、およびデシタビン/セダズリジン(Inqovi(登録商標))。

【0138】

いくつかの態様では、結腸直腸がんを、式(I)の化合物と以下の薬物のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる: ビタミン様薬物ロイコボリン(フォリン酸とも呼ばれる)と共に投与可能な5-フルオロウラシル(5-FU); カペシタビン(XELODA(登録商標))、イリノテカン(CAMPOSTAR(登録商標))、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標))。式(I)の化合物とさらに組み合わせることが可能な、これら薬物の合剤の例としては、FOLFOX(5-FU、ロイコボリン、およびオキサリプラチン)、FOLFIRI(5-FU、ロイコボリン、およびイリノテカン)、FOLFOXIRI(ロイコボリン、5-FU、オキサリプラチン、およびイリノテカン)、ならびにCapeOx(カペシタビンおよびオキサリプラチン)がある。直腸がんでは、5-FUまたはカペシタビンによる化学療法と放射線療法との併用を手術前に行うことがある(ネオアジュバント療法)。

【0139】

いくつかの態様では、卵巣がんを、式(I)の化合物と以下の薬物のうち1つまたは複数との組み合わせによって処置することができる: トポテカン、リポソームドキソルビシン(DOXIL(登録商標))、ゲムシタビン(GEMZAR(登録商標))、シクロホスファミド(CYTOXAN(登録商標))、ビノレルビン(NAVELBINE(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、エトポシド(VP-16)、アルトレタミン(HEXALEN(登録商標))、カペシタビン(XELODA(登録商標))、イリノテカン(CPT-11、CAMPTOSAR(登録商標))、メルファラン、ペメトレキセド(ALIMTA(登録商標))、およびアルブミン結合パクリタキセル(nab-パクリタキセル、ABRAXANE(登録商標))。式(I)の化合物とさらに組み合わせることが可能な、これら薬物の合剤の例としては、TIP(パクリタキセル[Taxol]、イホスファミド、およびシスプラチン)、VeIP(ビンブラスチン、イホスファミド、およびシスプラチン)、ならびにVIP(エトポシド[VP-16]、イホスファミド、およびシスプラチン)がある。卵巣がんを、式(I)の化合物と免疫チェックポイント遮断(ICB)療法との組み合わせによって処置することもできる。

【0140】

いくつかの態様では、がんを処置するために、式(I)の化合物を以下の方法のいずれかとの組み合わせで 사용할 ことができる: (a) ホルモン療法、例えばアロマターゼ阻害剤、LHRH[黄体形成ホルモン放出ホルモン]類似体および阻害剤など; (b) 焼灼術または塞栓術の手順、例えばラジオ波焼灼術(RFA)、エタノール(アルコール)焼灼術、マイクロ波温熱療法、および凍結手術(凍結療法); (c) アルキル化剤、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、ならびにイホスファミドを使用する化学療法; (d) 代謝拮抗剤、例えばアザチオプリンおよびメルカプトプリンを使用する化学療法; (e) 植物アルカロイドおよび植物テルペノイド、例えばピンカアルカロイド(すなわちピンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、およびビンデシン)、ならびにタキサンを使用する化学療法; (f) ポドフィロトキシシン、エトポシド、テニポシド、およびドセタキセルを使用する化学療法; (g) トポイソメラーゼ阻害剤、例えばイリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびテニポシドを使用する化学療法; (h) 細胞毒性抗生物質、例えばアクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、およびマイトマイシンを使用する化学療法; (i) チロシンキナーゼ阻害剤、例えばメシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標)、STI-571としても知られる)、ゲフィチニブ(Iressa、ZD1839としても知られる)、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)として販売)、ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標))、タモキシフェン、トファシチニブ、クリゾチニブ、Bcl-2阻害剤(例えばオバトクラクス、ナビトクラクス(ABT-263)、オブリメルセン(G3139)、ベネトクラク

ス(ABT-199)、ゴシポール)、PARP阻害剤(例えばイニパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ)、PI3K阻害剤(例えば第III相試験中のペリホシン)、VEGF受容体2阻害剤(例えばアパチニブ)、AN-152(AEZS-108)、Braf阻害剤(例えばベムラフェニブ、ダブルラフェニブ、およびLGX818)、MEK阻害剤(例えばトラメチニブおよびMEK162)、CDK阻害剤(例えばPD-0332991)、サリノマイシン、ならびにソラフェニブを使用する化学療法; (j) モノクローナル抗体、例えばリツキシマブ(MABTHERA(登録商標)またはRITUXAN(登録商標)として販売)、トラスツズマブ(ErbB2としても知られるHerceptin)、セツキシマブ(ERBITUX(登録商標)として販売)、およびベバシズマブ(AVASTIN(登録商標)として販売)を使用する化学療法; (k) KRAS G12C阻害剤、例えばソトラシブ(Lumakras(登録商標)およびLumykras(登録商標))、アダグラシブ(MRTX849)、ならびにARS-3248(Wellspring Biosciences)を使用する化学療法; (l) チェックポイント阻害剤治療薬、例えばイピリムマブ(Yervoy(登録商標))、ニボルマブ(Opdivo(登録商標))、ペムブロリズマブ(Keytruda(登録商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(登録商標))、アベルマブ(Bavencio)、デュルバルマブ(Imfinzi)、セミプリマブ(Libtayo(登録商標))、およびスバルタリズマブ(PDR001)を使用する化学療法; (m) 抗体薬物複合体(ADC)、例えばゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、ポラツズマブベドチン、エンホルツマブベドチン、トラスツズマブデルクステカン、サシツズマブゴビテカン、ベランタマブマホドチン、モキセツモマブパストクス(Moxetumomab pasudotox)、およびロンカスツキシマブテシリンを使用する化学療法; (n) プロテアソーム阻害剤、例えばカルフィルゾミブ、ラクタシスチン、ジスルフィラム、サリノスポラミドA(マリゾミブ)、オブロゾミブ、デランゾミブ、エボキシオミシン、MG132、 β -ヒドロキシ β -メチル酪酸(HMB)、ボルテゾミブ、イクサゾミブ(単独でまたはレナリドミドおよびデキサメタゾンとの組み合わせで)を使用する化学療法; ならびに(o) 放射線療法。

10

20

30

40

50

【0141】

いくつかの態様では、糖尿病を処置するために、式Iの化合物を以下の方法のいずれかとの組み合わせで 사용할 ことができる: (a) インスリン注射; (b) ビグアナイド、例えばメトホルミン(Glucophage)、フェンホルミン(DBI)、およびブホルミン; (c) チアゾリジンジオン(TZD)、例えばロシグリタゾン(Avandia)、ピオグリタゾン(Actos)、およびトログリタゾン(yroglitazone)(Rezulin); (d) lynキナーゼ活性化因子、例えばグリメピリド(Amaryl(登録商標))およびトルイミドン(MLR-1023); (e) 分泌促進物質、例えばスルホニル尿素(非限定的な例としてはアセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリシクラミド(トルシクラミド)、メタヘキサミド、トラザミド、トルブタミド、グリベンクラミド(グリブリド)、グリボルヌリド、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリクロピラミド、およびグリメピリドがある)ならびにメグリチニド(非限定的な例としてはレバグリニド(Prandin)、ナテグリニド(Starlix)、およびミチグリニド(Glufast)がある); (f) α -グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース(Glucobay、Precose、Prandase)、ミグリトール(Glyset)、およびボグリボース; (g) 注射用インクレチン模倣体、例えばグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)および胃抑制ペプチド(グルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド、GIP)。注射用グルカゴン様ペプチド(GLP)類似体およびアゴニストの非限定的な例としてはエキセナチド(Exendin-4、Byettaとして販売)、リラグルチド(Victoza、Saxenda)、タスポグルチド、リキシセナチド(Lyxumia)、セマグルチド(Ozempic、Rybelsus)、デュラグルチド(Trucility)、アルビグルチド(Tanzeum)があり、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤の非限定的な例としてはシタグリブチン(Januvia)、ビルダグリブチン(Galvus)、サクサグリブチン(Onglyza)、リナグリブチン(Tradjenta)、ゼミグリブチン(Zemiglo)、アナグリブチン(Suiny)、テネリグリブチン(Tenelia)、アログリブチン(Nesina、Vipidia、Kazano、Vipidomet(メトホルミンと併用)、Oseni、Incrasync(ピオグリタゾンと併用))、トレラグリブチン(Zafatek、Wedica)、オマリグリブチン(MK-3102)、エボグリブチン(Suganon、Evodine)、ゴソグリブチン(Saterex)、およびデ

ュトグリブチンがある; (h) 注射用アミリン類似体、例えばプラムリンチド(Symlin); (i) 尿糖排泄薬(SGLT2阻害剤)、例えばカナグリフロジン(Invokana、Sulisent、Prominad)、ダパグリフロジン(Forxiga、Farxiga、Edistride)、エンパグリフロジン(Jardiance、Sciampa-M)、エルツグリフロジン(Steglatro)、イブラグリフロジン(Suglat)、ルセオグリフロジン(Lusefi)、エタボン酸レモグリフロジン(レモグリフロジンのプロドラッグ)、エタボン酸セルグリフロジン(GW869682X)、ソタグリフロジン(Zynquista)、およびトホグリフロジン(CSG452)。

【0142】

いくつかの態様では、変形性関節症を処置するために、式(I)の化合物を以下の方法のいずれかとの組み合わせで 사용할 ことができる: (d) Wntシグナル伝達経路阻害剤(例えばロレシビピント)の注入; (a) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、およびアセトアミノフェン; (b) 理学療法; (c) 副腎皮質ステロイド薬の注入; (d) ヒアルロン酸誘導体(例えばHyalgan、Synvisc)の注入; (e) コデインのような麻薬; (f) 固定具および/もしくは靴インサート、または、関節に圧力がかからないように関節を固定または支持可能な任意の装置(例えば副木、固定具、靴インサート、または他の医療機器); (g) 骨の再編成(骨切除術); (h) 関節の置換(関節形成術); ならびに(i) 慢性疼痛クラス。

10

【0143】

いくつかの態様では、アルツハイマー病を処置するために、式(I)の化合物をアデュカヌマブ(Aduhelm(商標)); アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばタクリン、リバスチグミン(Exelon(登録商標))、ガランタミン(Razadyne(登録商標)およびGalantamine(商標))、ならびにドネペジル(Aricept(登録商標)); ならびにメマンチン(Axura(登録商標)、Ebixa(登録商標)、Namenda(登録商標))との組み合わせで 사용할 ことができる。

20

【0144】

本明細書に開示される化合物または薬学的に許容されるその塩の投与は、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内(intraperitoneally)、筋肉内、肺内、経膈、直腸、耳科学、神経耳科学、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、くも膜下腔内、嚢胞内、胸膜内、創傷洗浄、頬内、腹腔内(intra-abdominally)、関節内、耳内、気管支内、嚢内、髄膜内、吸入、気管内注入もしくは気管支内注入、肺空洞への直接注入、脊髄内、関節滑液嚢内、胸腔内、胸部瘻造設術洗浄、硬膜外、中耳内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染骨の洗浄、または人工器管との任意の混合材の一部としての適用を含むがそれに限定されない、許容される投与様式のいずれかによるものでありうる。いくつかの態様では、投与方法は経口投与または非経口投与を含む。

30

【0145】

薬学的使用が意図される、本明細書において提供される化合物を、結晶性または非晶質の製品として投与することができる。薬学的に許容される組成物としては固体、半固体、液体、溶液、コロイド、リポソーム、乳濁液、懸濁液、複合体、コアセルベート、およびエアロゾルを挙げることができる。剤形としては例えば錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁液剤、坐薬、エアロゾル剤、植込錠剤、制御放出剤形などがある。剤形は析出、結晶化、微粉碎、粉碎、超臨界流体処理、コアセルベーション、複合体コアセルベーション、封入、乳化、複合体形成、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば固体栓、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥をこの目的に使用することができる。また、本化合物を、デポー注射液、浸透圧ポンプ、丸剤(錠剤および/またはカプセル剤)、経皮パッチ(エレクトロトランスポートパッチを含む)、植込錠剤などを含む持続放出剤形または制御放出剤形で、所定速度での長期パルス投与および/または定時パルス投与のために投与することができる。

40

【0146】

本化合物を単独で、または慣行的な薬学的担体、賦形剤などとの組み合わせで投与することができる。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリ

50

ン酸アルミニウム、レシチン、d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SED DS)、Tween、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの薬学的剤形中使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、および羊毛脂が挙げられるがそれに限定されない。また、 α -、 β -、および γ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-および3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学修飾誘導体を、本明細書に記載の化合物の送達を向上させるために使用することができる。本明細書に記載の化合物を0.005%~100%の範囲で含み、残りが無毒の担体から構成される、剤形または組成物を調製することができる。想定される組成物は0.001%~100%、一態様では0.1~95%、別の態様では75~85%、さらなる態様では20~80%の本明細書において提供される化合物を含みうる。これらの剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であり、または当業者に明らかであろう。例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)を参照。

10

20

【0147】

一態様では、本組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形態を取り、したがって本組成物は、本明細書において提供される化合物と共に、ラクトース、ショ糖、リン酸ニカルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；およびデンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含みうる。別の固体剤形では、散剤、marume、溶液剤または懸濁液剤(例えば炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124、またはトリグリセリド中の)がカプセル(ゼラチンまたはセルロース系カプセル)中に封入される。1つまたは複数の本明細書において提供される化合物またはさらなる有効剤が物理的に分離されている単位剤形、例えば各薬物の顆粒(またはカプセル中錠剤)を有するカプセル剤；2層錠剤；2区画ゲルカプセル剤なども想定される。腸溶コーティング経口剤形または遅延放出経口剤形も想定される。

30

【0148】

薬学的に投与可能な液体組成物は、本明細書において提供される化合物および任意的な薬学的補助剤を担体(例えば水、食塩水、ブドウ糖水溶液、グリセリン、グリコール、エタノールなど)に溶解、分散させることなどにより溶液、コロイド、リポソーム、乳濁液、複合体、コアセルベート、または懸濁液を形成することによって例えば調製することができる。所望であれば、薬学的組成物は、微量の湿潤剤、乳化剤、共溶媒、可溶化剤、pH緩衝剤などの無毒の補助物質(例えば酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど)を含んでいてもよい。

40

【0149】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.25mg/Kg~約50mg/Kgである。

【0150】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.25mg/Kg~約20mg/Kgである。

【0151】

いくつかの態様では、式(I)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.50mg/Kg~約19mg/Kgである。

【0152】

50

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約0.75 mg/Kg～約18 mg/Kgである。

【0153】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.0 mg/Kg～約17 mg/Kgである。

【0154】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.25 mg/Kg～約16 mg/Kgである。

【0155】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.50 mg/Kg～約15 mg/Kgである。 10

【0156】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約1.75 mg/Kg～約14 mg/Kgである。

【0157】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約2.0 mg/Kg～約13 mg/Kgである。

【0158】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約3.0 mg/Kg～約12 mg/Kgである。 20

【0159】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約4.0 mg/Kg～約11 mg/Kgである。

【0160】

いくつかの態様では、式(1)の化合物の単位投与量はヒトにおいて約5.0 mg/Kg～約10 mg/Kgである。

【0161】

いくつかの態様では、本組成物は、単回投与に好適な単位剤形で与えられる。

【0162】

いくつかの態様では、本組成物は、1日2回の投与に好適な単位剤形で与えられる。 30

【0163】

いくつかの態様では、本組成物は、1日3回の投与に好適な単位剤形で与えられる。

【0164】

注射液剤は、従来の形態で、溶液、コロイド、リポソーム、複合体、コアセルベート、もしくは懸濁液として、乳濁液として、または注射前の液体中での再構成に好適な固体形態で、調製することができる。これらの非経口組成物に含まれる、本明細書において提供される化合物の割合は、その具体的な性質、ならびに該化合物の活性および患者の要求に大きく依存する。しかし、溶液中0.01%～10%という有効成分の割合が使用可能である。本組成物が固体または懸濁液である場合はこの割合がさらに高いことがあり、続いてこれが上記割合に希釈されることがある。 40

【0165】

いくつかの態様では、本組成物は溶液中に約0.1～10%の有効剤を含む。

【0166】

いくつかの態様では、本組成物は溶液中に約0.1～5%の有効剤を含む。

【0167】

いくつかの態様では、本組成物は溶液中に約0.1～4%の有効剤を含む。

【0168】

いくつかの態様では、本組成物は溶液中に約0.15～3%の有効剤を含む。

【0169】

いくつかの態様では、本組成物は溶液中に約0.2～2%の有効剤を含む。 50

【0170】

いくつかの態様では、本組成物は、約1～96時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

【0171】

いくつかの態様では、本組成物は、約1～72時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

【0172】

いくつかの態様では、本組成物は、約1～48時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

【0173】

いくつかの態様では、本組成物は、約1～24時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

【0174】

いくつかの態様では、本組成物は、約1～12時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

【0175】

いくつかの態様では、本組成物は、約1～6時間にわたる静脈内注入による連続投与に好適な剤形で与えられる。

【0176】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 5 mg/m^2 ～約 300 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0177】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 5 mg/m^2 ～約 200 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0178】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 5 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0179】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 10 mg/m^2 ～約 50 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0180】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 50 mg/m^2 ～約 200 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0181】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 75 mg/m^2 ～約 175 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0182】

いくつかの態様では、これらの組成物を静脈内注入によって約 100 mg/m^2 ～約 150 mg/m^2 の用量でヒトに投与することができる。

【0183】

また、濃度および用量値が特定の化合物および軽減させるべき状態の重症度に応じて変動しうることに留意すべきである。任意の特定の患者について、具体的な投与レジメンを、個人の要求、および組成物を投与する人物または組成物の投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調整すべきであること、ならびに、本明細書に記載の濃度範囲が例示的なものでしかなく、特許請求される組成物の範囲または実施を限定するようには意図されていないことをさらに理解すべきである。

【0184】

一態様では、本組成物を、例えばネブライザー、定量噴霧式吸入器、アトマイザー、ミスター、エアロゾル、乾燥粉末吸入器、ガス注入器、液体滴下、または他の好適な装置もしくは技術を通じて、気道(鼻および肺を含む)に投与することができる。

10

20

30

40

50

【0185】

いくつかの態様では、鼻粘膜への送達が意図されるエアロゾルが、鼻を通じた吸入のために与えられる。鼻腔への最適な送達では、約5～約100ミクロンの吸入粒径が有用であり、約10～約60ミクロンの粒径が好ましい。経鼻送達では、鼻粘膜に対する嵌入を最大化しつつ投与製剤の肺沈着を最小化または防止するために、吸入粒径をより大きくすることが望ましいことがある。いくつかの態様では、肺への送達が意図されるエアロゾルが、鼻または口を通じた吸入のために与えられる。肺への送達では、約10 μ m未満の空気力学的吸入粒径が有用である(例えば約1～約10ミクロン)。吸入粒子は、溶解薬物を含む液滴、懸濁薬物粒子を含む液滴(薬物が懸濁媒に不溶性である場合)、純粋原薬の乾燥粒子、賦形剤が組み込まれた原薬、リボソーム、乳濁液、コロイド系、コアセルベート、薬物ナノ粒子の凝集体、または、埋め込み薬物ナノ粒子を含む希釈液の乾燥粒子として定義されうる。

10

【0186】

いくつかの態様では、呼吸器送達(全身または局部)が意図される、本明細書に開示される式(I)の化合物を、水性製剤として、非水性溶液剤もしくは懸濁液剤として、アルコールありもしくはなしのハロゲン化炭化水素噴霧剤中での懸濁液剤もしくは溶液剤として、コロイド系として、乳剤、コアセルベート剤として、または乾燥散剤として投与することができる。水性製剤を、液圧霧化もしくは超音波霧化を使用する液体ネブライザーによって、または改良マイクロポンプシステム(ソフトミスト吸入器、Aerodose(登録商標)、もしくはAERx(登録商標)システムのような)によってエアロゾル化することができる。噴射剤をベースとするシステムは、好適な加圧式定量吸入器(pMDI)を利用することができる。乾燥散剤は、原薬を有効に分散可能な乾燥散剤吸入装置(DPI)を利用することができる。所望の粒径および粒径分布は、適切な装置を選択することで得ることができる。

20

【0187】

いくつかの態様では、本明細書に開示される式(I)の組成物を、様々な方法で耳に投与することができる。例えば、正円窓カテーテル(例えば米国特許第6,440,102号および第6,648,873号)を使用することができる。

【0188】

あるいは、製剤を、外耳と中耳との間で使用されるウィックに組み込む(例えば米国特許第6,120,484号)か、またはコラーゲンスポンジもしくは他の固体支持体に吸収させる(例えば米国特許第4,164,559号)ことができる。

30

【0189】

所望であれば、本開示の製剤をゲル製剤に組み込むことができる(例えば米国特許第4,474,752号および第6,911,211号)。

【0190】

いくつかの態様では、耳への送達が意図されている、本明細書に開示される式(I)の化合物を、埋め込み式ポンプおよび送達システムを介して、針を通じて直接中耳もしくは内耳(蝸牛)内に、または、人工内耳スタイルット電極チャネル、もしくは、側頭骨を通じた蝸牛内への針などであるがそれに限定されない代替的に用意される薬物送達チャネルを通じて、投与することができる。

40

【0191】

他のオプションとしては、ポンプを介した、多チャネル電極上にコーティングされた薄膜、または特別に埋め込まれる薬物送達チャネル(経路)がこの目的で薄膜中に刻まれた電極上にコーティングされた薄膜を通じての送達が挙げられる。他の態様では、式(I)の酸性または塩基性固体化合物を、外部または内部の埋め込み式ポンピングシステムのリザーバから送達することができる。

【0192】

また、本開示の製剤を中耳、内耳、または蝸牛への中耳内注射によって耳に投与することができる(例えば米国特許第6,377,849号および米国特許出願第11/337,815号)。

【0193】

50

治療剤の中耳内注射は、鼓膜の裏側から中耳および/または内耳内に治療剤を注射する技術である。一態様では、本明細書に記載の製剤を経鼓膜注射を介して正円窓膜上に直接投与する。別の態様では、本明細書に記載の耳に許容されるイオンチャネル調節剤製剤を、内耳への非経鼓膜アプローチを介して正円窓膜上に投与する。さらなる態様では、本明細書に記載の製剤を、蝸牛窓稜の改変を含む正円窓膜への外科的アプローチを介して、正円窓膜上に投与する。

【0194】

いくつかの態様では、式(1)の化合物を、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐薬基剤、およびポリビニルピロリドン、PEG(PEG軟膏のような)などの合成ポリマーを含む、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用泡剤、直腸用エアロゾル剤、坐薬、ゼリー坐薬、または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化する。

10

【0195】

薬物(溶液、コロイド、懸濁液、または複合体としての)の直腸投与用の坐薬は、本明細書において提供される化合物と常温では固体であるが直腸温では液体である好適な非刺激性の賦形剤とを混合することで調製可能であり、したがって、直腸内で融解するかまたは浸食されて/溶解して本化合物を放出する。これらの材料としてはカカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコール脂肪酸エステルが挙げられる。本組成物の坐薬形態では、場合によってはカカオバターとの組み合わせでの、脂肪酸グリセリド混合物などであるがそれに限定されない低融点ワックスが最初に融解する。

20

【0196】

固体組成物は、本明細書において提供される化合物の物理化学特性、所望の溶解速度、コスト的考慮事項、および他の判断基準に基づいて、様々な異なる種類の剤形で与えることができる。一態様では、固体組成物は1つの単位である。このことは、本化合物の1つの単位用量が1つの物理的に形状化された固体の形態または物品に含まれることを示唆している。言い換えれば、固体組成物は凝集性であり、単位が非凝集性である複数単位剤形とは対照的である。

【0197】

固体組成物の剤形として使用可能な1つの単位の例としては、圧縮錠剤などの錠剤、フィルム状単位、ホイル状単位、オブラート、凍結乾燥マトリックス単位などが挙げられる。一態様では、固体組成物は高度に多孔質の凍結乾燥形態である。これらの凍結乾燥物は、時々オブラートまたは凍結乾燥錠剤とも呼ばれ、急速に崩壊する上で特に有用であり、これにより本化合物の急速な溶解も可能になる。

30

【0198】

他方、いくつかの用途では、固体組成物は上記定義の複数単位剤形として形成されることもある。複数単位の例としては散剤、顆粒剤、微粒子剤、ペレット剤、ミニ錠剤、ビーズ剤、凍結乾燥散剤などがある。一態様では、固体組成物は凍結乾燥散剤である。この分散凍結乾燥系は、多数の粉末粒子を含むものであり、粉末の形成に使用される凍結乾燥過程が理由で、各粒子は不規則で多孔質の微小構造を有し、それを通じて粉末は非常に急速に水を吸収して速やかな溶解を生じさせることができる。また、発泡性組成物は、本化合物の急速な分散および吸収を促進するものと想定される。

40

【0199】

やはり急速な薬物溶解を実現可能な別の種類の多粒子系は、本明細書において提供される化合物が個々の粒子の外面に位置するように本化合物でコーティングされた、水溶性賦形剤由来の粉末、顆粒、またはペレットの多粒子系である。この種類の系では、これらのコーティング粒子のコアを調製するために水溶性低分子量賦形剤が有用でありうるし、続いて、これらのコーティング粒子を、本化合物と例えば1つまたは複数のさらなる賦形剤、例えば結合剤、造孔剤、糖類、糖アルコール、膜形成ポリマー、可塑剤、または薬学的コーティング組成物に使用される他の賦形剤とを含むコーティング組成物でコーティングすることができる。

50

【0200】

また、キットが本明細書において提供される。通常、キットは、本明細書に記載の1つまたは複数の化合物または組成物を含む。特定の態様では、キットは、例えば本明細書において提供される化合物を送達または投与するための1つまたは複数の送達系と、キットの使用のための指示書(例えば患者を処置するための説明書)とを含みうる。別の態様では、キットは、本明細書に記載の化合物または組成物と、がんを有する患者に内容物を投与すべきであることを示すラベルとを含みうる。別の態様では、キットは、本明細書に記載の化合物または組成物と、膠芽腫、卵巣がん、乳がん、膵がん、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、CDKL5欠損障害、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症-17(FTDP-17)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、および多発性硬化症のうち1つまたは複数の有する患者に内容物を投与すべきであることを示すラベルとを含みうる。

10

【0201】

処置方法

本明細書において提供される化合物および組成物を、DYRK1A阻害剤として使用することができ、したがって、DYRK1Aの過剰発現が関与する種々の障害および疾患、例えばがんおよび神経状態/神経障害/神経疾患を処置するために使用することができる。本明細書において提供される化合物および組成物で処置可能な疾患の非限定的な例としては、種々のがん、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、CDKL5欠損障害、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症-17(FTDP-17)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、脳卒中、タウオパチー(例えばピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒病、球状グリア性タウオパチー、神経原線維変化型認知症を含む原発性年齢関連タウオパチー、慢性外傷性脳症(CTE)、タウ封入体を伴う前頭側頭葉変性症(FTLD-タウ)、および加齢関連タウアストログリオパチー)が挙げられる。臨床症状としては前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核症候群、リチャードソン症候群、パーキンソニズム、すくみ足を伴う純粋無動症、ならびに稀には運動神経症状または小脳性運動失調、糖尿病、乾癬、変形性膝関節症、腱障害、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、および単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)が挙げられる。

20

30

【0202】

DYRK1Aをコードする遺伝子は、21番染色体上の、その三倍性が大部分のダウン症候群関連欠損症の原因であるダウン症候群責任領域(DSCR)内に位置している(FEBS Journal (2011), 278, 246-256)。わずかに1.5倍のDYRK1Aの過剰発現が、ダウン症候群患者において観察される大部分の認知障害の原因であることを示す、相当な遺伝的および薬理学的エビデンスが存在する(Pharmacology & Therapeutics (2019), 194, 199-221およびBrain Science (2018), 8(10), 187)。DYRK1Aレベルの遺伝的正常化、またはその触媒活性の薬理学的阻害によって、認知機能が回復される。DYRK1Aの薬理学的阻害剤の開発が、ダウン症候群に関連する認知障害の処置のための大きな道である。

40

【0203】

DYRK1AおよびDYRK1Bはヒトサイトメガロウイルス(HCMV)の胎盤複製中に利用される。DYRKの阻害によって、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)、ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)、および単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を含む、様々なウイルスの複製が防止される(Journal of Virology (2020), 94(6)およびPLoS ONE (2015), 10, e0144229)。

【0204】

DYRK1A/1B阻害剤がインスリン産生膵β細胞の増殖を誘導することを示すエビデンス

50

スが蓄積されており、これにより、DYRK1A/1Bキナーゼは、1型および2型の両方の糖尿病ならびに妊娠糖尿病でのβ細胞再生のために魅力的な治療標的となる(Nature Communications (2015), 6(8372); Diabetes (2016), 65(6), 1660-1671; JCI Insight (2020), 5(1), e132594; Science Translational Medicine (2020), 12(530); International Journal of Molecular Sciences (2021), 22(16), 9083; および Journal of Medicinal Chemistry (2021), 64(6), 2901-2922)。DYRK阻害剤で処置可能な他の形態の糖尿病としては、若年発症成人型糖尿病(MODY、単一遺伝子糖尿病)、インスリンに応答しない身体の組織受容体によって引き起こされる糖尿病の症例、二重糖尿病(1型糖尿病がインスリン抵抗性になる場合)、インスリン拮抗ホルモンの過剰分泌に関連する糖尿病、栄養不良関連糖尿病(ICD-10コードE12)、およびβ細胞機能不全を生じさせる任意の遺伝子変異(常染色体またはミトコンドリア)により引き起こされる糖尿病がある。

10

【0205】

DYRK1Aと固形がんおよび白血病とを関連づける文献が豊富に存在する(Pharmacology & Therapeutics (2015), 151, 87-98; Cancers (2020), 12(8), 2106; および Cellular and Molecular Life Sciences (2021), 78, 603-619)。最も顕著な例としては膵がん(Gut (2019), 68(8), 1465-1476 および Gene (2020), 758, 144960)、脳腫瘍、膠芽腫(Journal of Clinical Investigation (2013), 123(6), 2475-2487)、急性巨核芽球性白血病(AMKL)(Journal of Clinical Investigation (2012), 122(3), 948-962)、ならびに急性リンパ芽球性白血病(ALL)(Journal of Clinical Investigation (2021), 131(1), e135937)がある。DYRK1Aに関連している他のがんとしては卵巣がん(Frontiers in Oncology (2021), 11, 637193)、頭頸部扁平上皮癌(Scientific Reports (2016), 6, 36132)、肝細胞癌(Cell Death & Disease (2021), 12, 125)があり、DYRK1AはDNA損傷応答を調節する(Scientific Reports (2019), 9, 6014 and Scientific Reports (2019), 9, 6539)。いくつかの状況では、DYRK1Aは腫瘍抑制タンパク質として機能するようである(Molecular & Cellular Oncology (2015), 2(1), e970048 and Nature (2016), 529, 172-177)。

20

【0206】

他のがんも本明細書に記載の化合物および組成物によって処置することができる。

30

【0207】

より具体的には、本明細書に記載の化合物、組成物、および方法によって処置可能ながんとしては以下が挙げられるがそれに限定されない:

【0208】

1) ER⁺乳がん、ER⁻乳がん、her2⁻乳がん、her2乳がん; 線維腺腫、葉状腫瘍、および肉腫などの間質腫瘍、ならびに大きな乳管内乳頭腫などの上皮腫瘍; 乳管上皮内癌(パジェット病を含む)および小葉上皮内癌を含む、上皮内癌(非浸潤性癌)、ならびに浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、髄様癌、膠様癌(粘液性癌)、管状癌、および浸潤性乳頭癌を含むがそれに限定されない、浸潤性癌(浸潤癌)を含む、乳房の癌; 化学療法抵抗性乳がん(TNBC)、ならびに種々の悪性新生物を例えば含む、乳がん。乳がんのさらなる例としてはルミナルA、ルミナルB、ベーサルA、ベーサルB、ならびに、エストロゲン受容体陰性(ER⁻)、プロゲステロン受容体陰性、およびher2陰性(her2⁻)であるトリプルネガティブ乳がんを挙げることができる。いくつかの態様では、乳がんは高リスクオンコタイプスコアを示すことがある。

40

【0209】

2) 肉腫、例えば血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、および脂肪肉腫; 粘液腫; 横紋筋腫; 線維腫; 脂肪腫; ならびに奇形腫を例えば含む、心臓がん。

【0210】

3) 気管支原性癌、例えば扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、および腺癌; 肺胞癌および細気管支癌; 気管支腺腫; 肉腫; リンパ腫; 軟骨性過誤腫; 化学療法抵抗性

50

小細胞肺癌(SCLC); ならびに中皮腫を例えば含む、肺がん。

【0211】

4) 食道のがん、例えば扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、およびリンパ腫; 胃のがん、例えば癌腫、リンパ腫、および平滑筋肉腫; 膵臓のがん、例えば管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、およびビポーマ; APC遺伝子変異を伴う結腸がん; 小腸のがん、例えば腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、および線維腫; 大腸のがん、例えば腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、および平滑筋腫を例えば含む、消化管がん。

【0212】

5) 腎臓のがん、例えば腺癌、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、および白血病; 膀胱および尿道のがん、例えば扁平上皮癌、移行上皮癌、および腺癌; 前立腺のがん、例えば腺癌および肉腫; 精巣のがん、例えば精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、および脂肪腫を例えば含む、泌尿生殖器がん。

10

【0213】

6) 肝細胞腫、例えば肝細胞癌; 胆管癌; 肝芽腫; 血管肉腫; 肝細胞腺腫; および血管腫を例えば含む、肝がん。

【0214】

7) 骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫(骨軟骨性外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、および巨細胞腫瘍を例えば含む、骨がん。

20

【0215】

8) 頭蓋のがん、例えば骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、および変形性骨炎; 髄膜のがん、例えば髄膜腫、髄膜肉腫、および神経膠腫症; 脳のがん、例えば星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽腫、および先天性腫瘍; ならびに脊髄のがん、例えば神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、および肉腫; 小児脳がん、例えば星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞性腫瘍、例えば胚細胞腫、および胚芽腫以外の腫瘍、例えば奇形腫、絨毛癌、内胚葉洞腫瘍(卵黄のう腫瘍)、胎児性癌、ならびに混合腫瘍を例えば含む、神経系がん。

30

【0216】

9) 子宮のがん、例えば子宮内膜がん(例えば癌種、類内膜腺癌、漿液性癌、明細胞癌、粘液性癌、混合癌または未分化癌(ミューラー管混合腫瘍を含む)、子宮内膜間質肉腫、子宮内膜扁平上皮癌、尿路上皮癌、CTNNB1変異を伴う子宮内膜がん); 子宮頸部のがん、例えば子宮頸癌および前腫瘍性子宮頸部異形成; 卵巣のがん、例えばBRCA変異卵巣がん、表層上皮性・間質性腫瘍(卵巣上皮がん(1型(類内膜、粘液性、明細胞、低悪性度漿液性)または2型(低分化、癌肉腫、および高悪性度漿液性)))、卵巣癌(漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、類内膜腫瘍、小細胞卵巣がん(高カルシウム血症型小細胞卵巣がん、肺型小細胞卵巣がん)、未分類癌、顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、および悪性奇形腫を含む); 外陰部のがん、例えば扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、および黒色腫; 膣のがん、例えば明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫、および胎児性横紋筋肉腫; ならびに卵管のがん、例えば癌腫、原発性卵管がん; 原発性腹膜がん(漿液性表在性乳頭癌、原発性腹膜癌、卵巣外漿液性癌、原発性漿液性乳頭癌、および砂腫状癌としても知られる)を例えば含む、婦人科がん。

40

【0217】

10) 血液のがん、例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群(単血球系異形成を伴う不応性血球減少症(不応性貧血、不応性好中球減少症、および不応性血小板減少症)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症、過剰な芽細胞IおよびIIを伴う不応性貧血、小児不応性血球減少症)、ならびに、骨髄増殖性新生物、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性

50

骨髓腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成性・骨髓増殖性疾患、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫)、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症を例えば含む、血液がん。

【0218】

11) 悪性黒色腫および転移性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、および強皮症を例えば含む、皮膚がんおよび皮膚障害。

【0219】

12) 神経芽腫を例えば含む、副腎がん。

【0220】

13) 線維肉腫、悪性線維性組織球腫、皮膚線維肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、リンパ管肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(神経線維肉腫、悪性シュワン細胞腫、および神経原性肉腫とも呼ばれる)、神経線維肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、骨外性間葉性、胎児性、胞状軟部肉腫、ならびに乳児血管周囲細胞腫などの、軟部組織肉腫(STS)。

【0221】

より具体的には、本明細書に記載の化合物、組成物、および方法によって処置可能な中枢神経系腫瘍としては以下が挙げられる:

【0222】

1) 星細胞腫瘍、例えばびまん性星細胞腫(線維性、原形質性、大円形細胞性、混合性)、退形成(悪性)星細胞腫、多形性膠芽腫(巨細胞性膠芽腫および膠肉腫)、毛様細胞性星細胞腫(毛様類粘液性星細胞腫)、多形黄色星細胞腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、ならびに大脳神経膠腫症。

【0223】

2) 乏突起膠細胞系腫瘍、例えば乏突起膠腫および退形成性乏突起膠腫。

【0224】

3) 乏突起星細胞系腫瘍、例えば乏突起星細胞腫および退形成性乏突起星細胞腫。

【0225】

4) 上衣性腫瘍、例えば上衣下腫、粘液乳頭状上衣腫、上衣腫(細胞性、乳頭状、明細胞、伸長細胞性)、および退形成性(悪性)上衣腫。

【0226】

5) 脈絡叢腫瘍、例えば脈絡叢乳頭腫、非定型脈絡叢乳頭腫、および脈絡叢癌。

【0227】

6) 神経細胞腫瘍および混合神経細胞・膠細胞腫瘍、例えば神経節細胞腫、神経節膠腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍(DNET)、小脳異形成性神経節細胞腫(Lhermitte-Duclos病)、線維形成性乳児星細胞腫/神経節膠腫、中枢性神経細胞腫、退形成性神経節膠腫、脳室外神経細胞腫、小脳脂肪神経細胞腫、乳頭状グリア神経細胞腫瘍、第4脳室口ゼット形成性グリア神経細胞腫瘍、および終系傍神経節腫。

【0228】

7) 松果体腫瘍、例えば松果体細胞腫、松果体芽腫、松果体部乳頭状腫瘍、および中間型松果体実質腫瘍。

【0229】

8) 胚芽腫、例えば髓芽腫(広範な小結節形成を伴う髓芽腫、退形成性髓芽腫、線維形成性、大細胞、色素性、髓筋芽腫)、髓上皮腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、ならびに原始神経外胚葉性腫瘍(PNET)、例えば神経芽腫、神経節芽腫、上衣芽腫、および非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍。

【0230】

9) 神経芽細胞腫瘍、例えば嗅神経芽腫(嗅覚神経芽腫)、嗅神経上皮腫、および副腎・交感神経系の神経芽腫。

【0231】

10

20

30

40

50

10) グリア細胞腫瘍、例えば星芽腫、第三脳室脊索腫様膠腫、および血管中心性膠腫。

【0232】

11) 脳神経・傍脊柱神経の腫瘍、例えばシュワン腫、神経線維腫・神経周膜腫、および悪性末梢神経鞘腫。

【0233】

12) 髄膜腫瘍、例えば、髄膜細胞腫瘍、例えば髄膜腫(非定型髄膜腫および退形成性髄膜腫); 間葉性腫瘍、例えば脂肪腫、血管脂肪腫、褐色脂肪腫、脂肪肉腫、孤立性線維性腫瘍、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、軟骨腫、軟骨肉腫、骨腫、骨肉腫、骨軟骨腫、血管腫、類上皮血管内皮腫、血管周皮腫、退形成性血管周皮腫、血管肉腫、カポジ肉腫、およびユーイング肉腫; 原発性メラニン細胞性病変、例えばびまん性メラニン細胞増殖症、黒色細胞腫、悪性黒色腫、髄膜黒色腫症; ならびに血管芽腫。

10

【0234】

13) 造血系腫瘍、例えば悪性リンパ腫、形質細胞腫、および顆粒球肉腫。

【0235】

14) 胚細胞腫瘍、例えば胚細胞腫、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌、奇形腫、および混合性胚細胞腫瘍。

【0236】

15) トルコ鞍部腫瘍、例えば頭蓋咽頭腫、顆粒細胞腫、下垂体細胞腫、および腺性下垂体紡錘形細胞オンコサイトーマ。

20

【0237】

がんは、転移性であることもそうでないこともある固形腫瘍でありうる。がんは、白血病と同様に、びまん性組織として生じることもある。したがって、本明細書に示される「腫瘍細胞」という用語は、上記で同定した障害のいずれか1つに罹患している細胞を含む。

【0238】

本明細書に記載の化合物または組成物を使用してがんを処置する方法を、がんを処置する既存の方法、例えば化学療法、放射線照射、または手術(例えば卵巣摘出術)と組み合わせることができる。いくつかの態様では、化合物または組成物は別の抗がん剤または抗がん処置の前、その間、またはその後に投与されうる。

30

【0239】

アルツハイマー病の発症におけるDYRK1Aの役割に関するエビデンスが蓄積されている(Future Medicinal Chemistry (2016), 8(6), 681-696およびEuropean Journal of Medicinal Chemistry (2018), 158, 559-592)。DYRK1Aは、アルツハイマー病および認知症に関与する主要基質、すなわちタウ、セプチン4、アミロイド前駆体タンパク質(APP)、プレセニリン1、ネプリライシン、Munc18-1、 α -シヌクレイン、RCAN1、および β -チューブリンをリン酸化する。タウのエキソン10の選択的スプライシングを調節することで、DYRK1Aは4R-タウアイソフォームよりも3R-タウスプライスアイソフォーム(DS/AD/タウオパチーに特徴的)を優先的に産生する(Journal of Biological Chemistry (2015), 290, 15219-15237)。

40

【0240】

ゲノムワイド関連解析(GWAS)は、DYRK1Aがパーキンソン病の危険因子であることを明らかにした(The Lancet Neurology (2019), 18(12), 1091-1102)。DYRK1Aはパーキンソン病の主要因子、例えばパーキン、セプチン4、および α -シヌクレインをリン酸化する。パーキンソン病に特異的なマイクロRNAの上方制御はDYRK1Aの発現を標的とする。さらに、パーキンソン病およびピック病においてDYRK1Aの発現が増加するというエビデンスも存在する(Neurobiology of Disease (2005), 20(2), 392-400)。

【0241】

本明細書において提供される化合物および組成物を、酵素DYRK1Aの阻害剤および/ま

50

たは調節剤として使用することができ、したがって、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴うFTD-17(FTDP-17)、行動型前頭側頭型認知症(bvFTD)、運動神経疾患(MND)(通常は筋萎縮性側索硬化症)の患者におけるFTD(FTD-ALSとも呼ばれる)を含む、前頭側頭型認知症(FTD)、大脳皮質基底核変性症(CBD)(大脳皮質基底核神経節変性症とも呼ばれる)、進行性核上性麻痺、原発性進行性失語(PPA)、球状グリア性タウオパチー(GGT)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)(シュタイナート病とも呼ばれる)、筋強直性ジストロフィー2型(DM2)(近位型筋強直性ミオパチーとも呼ばれる)、グアム複合、嗜銀顆粒病、ボクサー認知症、脳炎後パーキンソニズム、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症;後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中を含むがそれに限定されない、タウタンパク質に関連する種々の障害および疾患を処置するために使用することができる。

10

【0242】

本明細書において提供される化合物および組成物で処置可能な神経障害(例えば神経状態または神経疾患)の非限定的な例としては、アルツハイマー病、失語症、失行症、くも膜炎、毛細血管拡張性運動失調症、注意欠陥多動性障害、聴覚情報処理障害、自閉症、アルコール依存症、ベル麻痺、双極性障害、腕神経叢損傷、カナバン病、手根管症候群、灼熱痛、中枢痛症候群、橋中心髄鞘崩壊症、中心核ミオパチー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、大脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸椎脊椎管狭窄症、シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、慢性痛、コフィン・ローリー症候群、複合性局所疼痛症候群、圧迫性ニューロパチー、先天性両側顔面神経麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭蓋動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、累積外傷性障害、クッシング症候群、巨細胞性封入体症(CIBD)、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ドモルシア症候群、Dejerine-Klumpke麻痺、Dejerine-Sottas病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性協調運動障害、糖尿病性ニューロパチー、びまん性硬化症、ドラベ症候群、自律神経異常症、計算障害、書字障害、読字障害、ジストニア、トルコ鞍空洞症候群、脳炎、脳ヘルニア、脳三叉神経領域血管腫症、遺糞、てんかん、エルブ麻痺、肢端紅痛症、本態性振戦、ファブリー病、ファール症候群、家族性痙攣性麻痺、熱性発作、フィッシャー症候群、フリートライヒ運動失調症、線維筋痛症、フォヴィル症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体症、グロバイド細胞白質ジストロフィー、異所性灰白質、ギラン・バレー症候群、HTLV-1関連脊髄症、ハラールホルデン・スパッツ病、片側顔面痙攣、遺伝性痙攣性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳带状疱疹、带状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン病、水無脳症、水頭症、高コルチゾール症、低酸素症、免疫介在性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、乳児フィタン酸蓄積症、乳児レフサム病、乳児痙攣、炎症性筋疾患、頭蓋内嚢胞、頭蓋内圧亢進、ジュベール症候群、Karak症候群、カーズ・セイヤー症候群、ケネディ病、キンズボーン症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルベルク・ヴェランダー病、クーラー病、ラフォラ病、ランバート・イトン筋無力症候群、ランドウ・クレフナー症候群、延髄外側症候群(ワレンベルク症候群)、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、白質ジストロフィー、レビー小体型認知症、脳回欠損、閉じ込め症候群、ルー・ゲーリック病、腰部椎間板症、腰部脊椎管狭窄症、ライム病、マシャド・ジョセフ病(脊髄小脳失調症3型)、巨頭症、巨視症、巨脳症、メルカーソン・ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質ジストロフィー、小頭症、小視症、ミラー・フィッシャー症候群、音嫌悪症、ミトコンドリア筋症、メビウス症候群、若年性一側上肢筋萎縮症、運動神経疾患、運動能力障害、もやもや病、ムコ多糖症、多発脳梗塞性認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、ミエリン破壊性びまん性硬化症、乳児ミオクロニー脳症、ミオクロノス、ミオパチー、筋細管ミオパチー、先天性筋強直症、ナルコレプシー、神経線

20

30

40

50

維腫症、神経遮断薬悪性症候群、エリテマトーデス、神経性筋強直症、神経セロイドリポフスチン症、ニーマン・ピック病、オサリバン・マクラウド症候群、後頭神経痛、潜在性二分脊椎症、大田原症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、起立性低血圧、反復視、錯感覚、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、傍腫瘍性疾患、発作性発作、パリー・ロンベルグ症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、周期性四肢麻痺、末梢性ニューロパチー、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、多小脳回(PMG)、多発性筋炎、孔脳症、ポリオ後症候群、帯状疱疹後神経痛(PHN)、体位性低血圧、プラダー・ウィリー症候群、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多巣性白質脳症、進行性核上性麻痺、偽脳腫瘍、ラムゼイ・ハント症候群I型、ラムゼイ・ハント症候群II型、ラムゼイ・ハント症候群III型、ラスムッセン脳炎、反射神経血管ジストロフィー、レフサム病、レストレスレッグス症候群、レトロウイルス関連脊髄症、レット症候群、ライ症候群、律動性運動障害、ロンベルグ症候群、舞踏病、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合機能不全、中隔視神経形成異常症、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、スナシエーション(snatiation)、ソトス症候群、痙縮、二分脊椎、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群、スティッフパーソン症候群、脳卒中、スタージ・ウェーバー症候群、亜急性硬化性全脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、表在性鉄沈着症、シデナム舞踏病、失神、共感覚、脊髄空洞症、足根管症候群、遅発性ジスキネジア、遅発性ディスフレニア、タルロフ嚢胞、テイ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、脊髄係留症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、三叉神経痛(tic douloureux)、トッド麻痺、トゥレット症候群、中毒性脳症、一過性脳虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、振戦、三叉神経痛(trigeminal neuralgia)、熱帯性痙性不全対麻痺症、トリパノソーマ症、結節性硬化症、ユビシオシス(ubisiosis)、フォンヒッペル・リンダウ病(VHL)、Viliuisk脳脊髄炎(VE)、ワレンベルグ症候群、ウェルドニヒ・ホフマン病、ウエスト症候群、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、およびツェルウェーガー症候群が挙げられる。

10

20

【0243】

本化合物および組成物は、浸潤性がん発生、腫瘍血管新生、および転移の阻害においても有用でありうる。

【0244】

いくつかの態様では、薬学的組成物は、治療有効量の式(1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

30

【0245】

いくつかの態様では、障害または疾患はがんである。

【0246】

いくつかの態様では、障害または疾患は転移性黒色腫である。

【0247】

いくつかの態様では、障害または疾患は腱再生である。

【0248】

いくつかの態様では、障害または疾患は糖尿病である。

40

【0249】

いくつかの態様では、障害または疾患は変性椎間板疾患である。

【0250】

いくつかの態様では、障害または疾患は変形性関節症である。

【0251】

いくつかの態様では、障害または疾患はウイルス感染症である。

【0252】

いくつかの態様では、障害または疾患は神経障害である。

【0253】

いくつかの態様では、障害または疾患はアルツハイマー病である。

50

【0254】

いくつかの態様では、障害または疾患は変形性関節症である。

【0255】

いくつかの態様では、患者はヒトである。

【0256】

いくつかの態様では、がんは肝細胞癌、結腸がん、乳がん、膵がん、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ腫、肉腫、および卵巣がんより選択される。

【0257】

いくつかの態様では、がんは非小細胞肺癌、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、上咽頭がん、神経芽腫、骨肉腫、陰茎がん、下垂体腫瘍、前立腺がん、網膜芽腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、基底細胞・扁平細胞皮膚がん、皮膚がん(黒色腫)、小腸がん、胃がん、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、喉頭がんまたは下咽頭がん、腎がん、カボジ肉腫、妊娠性絨毛性疾患、消化管間質腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、胆嚢がん、眼がん(黒色腫およびリンパ腫)、ユーイング腫瘍、食道がん、子宮内膜がん、結腸直腸がん、子宮頸がん、脳腫瘍または脊髄腫瘍、骨転移、骨がん、膀胱がん、胆管がん、肛門がん、ならびに副腎皮質がんより選択される。

【0258】

いくつかの態様では、がんは肝細胞癌であり；いくつかの態様では、がんは結腸がんであり；いくつかの態様では、がんは結腸直腸がんであり；いくつかの態様では、がんは乳がんであり；いくつかの態様では、がんは膵がんであり；いくつかの態様では、がんは慢性骨髄性白血病(CML)であり；いくつかの態様では、がんは慢性骨髄単球性白血病であり；いくつかの態様では、がんは慢性リンパ球性白血病(CLL)であり；いくつかの態様では、がんは急性骨髄性白血病であり；いくつかの態様では、がんは急性リンパ球性白血病であり；いくつかの態様では、がんはホジキンリンパ腫であり；いくつかの態様では、がんはリンパ腫であり；いくつかの態様では、がんは肉腫であり；いくつかの態様では、がんは卵巣がんであり；いくつかの態様では、がんは非小細胞肺癌であり；いくつかの態様では、がんは小細胞肺癌であり；いくつかの態様では、がんは多発性骨髄腫であり；いくつかの態様では、がんは上咽頭がんであり；いくつかの態様では、がんは神経芽腫であり；いくつかの態様では、がんは骨肉腫であり；いくつかの態様では、がんは陰茎がんであり；いくつかの態様では、がんは下垂体腫瘍であり；いくつかの態様では、がんは前立腺がんであり；いくつかの態様では、がんは網膜芽腫であり；いくつかの態様では、がんは横紋筋肉腫であり；いくつかの態様では、がんは唾液腺がんであり；いくつかの態様では、がんは基底細胞・扁平細胞皮膚がんであり；いくつかの態様では、がんは皮膚がん(黒色腫)であり；いくつかの態様では、がんは小腸がんであり；いくつかの態様では、がんは胃がんであり；いくつかの態様では、がんは精巣がんであり；いくつかの態様では、がんは胸腺がんであり；いくつかの態様では、がんは甲状腺がんであり；いくつかの態様では、がんは子宮肉腫であり；いくつかの態様では、がんは膣がんであり；いくつかの態様では、がんは外陰がんであり；いくつかの態様では、がんはウィルムス腫瘍であり；いくつかの態様では、がんは喉頭がんまたは下咽頭がんであり；いくつかの態様では、がんは腎がんであり；いくつかの態様では、がんはカボジ肉腫であり；いくつかの態様では、がんは妊娠性絨毛性疾患であり；いくつかの態様では、がんは消化管間質腫瘍であり；いくつかの態様では、がんは消化管カルチノイド腫瘍であり；いくつかの態様では、がんは胆嚢がんであり；いくつかの態様では、がんは眼がん(黒色腫およびリンパ腫)であり；いくつかの態様では、がんはユーイング腫瘍であり；いくつかの態様では、がんは食道がんであり；いくつかの態様では、がんは子宮内膜がんであり；いくつかの態様では、がんは結腸直腸がんであり；いくつかの態様では、がんは子宮頸がんであり；いくつかの態様では、がんは脳腫瘍または脊髄腫瘍であり；いくつかの態様では、がんは骨転移であり；いくつかの態様では、がんは骨がんであり；いくつかの態様では、がんは膀胱がんであり；

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、がんは胆管がんであり；いくつかの態様では、がんは肛門がんであり；いくつかの態様では、がんは副腎皮質がんである。

【0259】

いくつかの態様では、障害または疾患は神経状態、神経障害、または神経疾患であり、神経疾患はアルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、封入体筋炎、自閉症、変性筋障害より選択される。

【0260】

いくつかの態様では、障害または疾患はアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症-17(FTDP-17)、レビー小体型認知症、パーキンソン病、ピック病、ならびに、顕著な神経変性を伴うさらなる疾患、例えば自閉症、認知症、てんかん、ハンチントン病、多発性硬化症；後天性脳損傷に関連する疾患および障害、例えば慢性外傷性脳症、外傷性脳損傷、腫瘍、および脳卒中からなる群より選択される。

【0261】

いくつかの態様では、式(I)の化合物はDYRK1Aを阻害する。

【0262】

いくつかの態様では、本方法は、患者においてキナーゼ活性により媒介される疾患または障害を処置するものであり、本方法は、該患者に治療有効量の式(I)の(1つもしくは複数の)化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む。

【0263】

いくつかの態様では、疾患または障害は腫瘍成長、細胞増殖、または血管新生を含む。

【0264】

いくつかの態様では、本方法は、タンパク質キナーゼ受容体の活性を阻害するものであり、本方法は、該受容体と有効量の式(I)の(1つもしくは複数の)化合物、またはその薬学的に許容される塩とを接触させる段階を含む。

【0265】

いくつかの態様では、本方法は、患者において異常細胞増殖に関連する疾患または障害を処置するものであり、本方法は、該患者に治療有効量の式(I)の(1つもしくは複数の)化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む。

【0266】

いくつかの態様では、本方法は、患者において異常細胞増殖を予防するかまたは減少させるものであり、本方法は、該患者に治療有効量の式(I)の(1つもしくは複数の)化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む。

【0267】

いくつかの態様では、本方法は、患者において異常細胞増殖に関連する疾患または障害を処置するものであり、本方法は、該患者に、請求項1記載の1つまたは複数の化合物と薬学的に許容される担体および1つまたは複数の他の剤との組み合わせを含む、薬学的組成物を投与する段階を含む。

【0268】

生物活性の評価

本明細書に記載の化合物の生物活性を、当業者に公知である任意の好適なアッセイを使用して試験することができる。例えば、以下に概説する1つまたは複数の試験方法を使用して化合物の活性を試験することができる。

【0269】

例えば、DYRK1Aの生物活性、例えばヒトSH-SY5Y神経芽腫細胞株などの神経細胞株における微小管結合タンパク質タウ(MAPT/タウ)のリン酸化の調節に関するインビトロアッセイを使用することができる。DYRK1A調節リン酸化レベルに関するアッセイは、基底pSer396タウのレベルをモニタリングすることを含みうるものであり、このレベルは、例えば10マイクロモルの最高濃度を使用する候補阻害剤組成物の段階希釈により測

10

20

30

40

50

定し、ELISAまたはウエスタンブロット法により検出することができる。DYRK-1A調節リン酸化に関する例示的なアッセイでは、微小管およびタウのリン酸化を安定化するために十分な期間、通常は少なくとも2日間にわたって96ウェルプレートフォーマット中で培養した後、化合物の1/3段階希釈液で終夜処理し、溶解させた、SH-SY5Y細胞を使用する。細胞溶解液をSDS PAGEにより分離した後、ニトロセルロースに転写し、pSer396タウに特異的な抗体で調査する。ウエスタンブロット法において使用したHRP結合抗体の化学発光シグナルをCarestream Image Stationを使用して検出し、pSer396および β -アクチンのプロットデンストメトリーをImageJ(NIH)を使用して解析する。

【0270】

さらなる例では、候補化合物の活性を、全タウコーティングプレート上に上記で言及した溶解液を加えることでリン酸化タウ(Thr212)AlphaLISAにより測定し、特異的pThr212タウ抗体で検出することができる。AlphaLISAシグナルの比色検出をEnVisionマルチラベルプレートリーダー(Perkin Elmer)により行う。

【0271】

本開示をさらに例示するために、以下の実施例が含まれる。当然、実施例は、本開示を具体的に限定するものとして解釈されるべきではない。特許請求の範囲内のこれら実施例の変形は、当業者の技量の範囲内であるし、本明細書において記載および特許請求される本開示の範囲内にあると考えられる。読者は、本開示および当技術分野における技量を備えた当業者が、網羅的な例なしで本開示を準備および使用可能であることを認識するであろう。

【実施例】

【0272】

化合物の調製

本開示の化合物を調製する上で使用される化合物は公知であるか、公知の方法で作製されるか、または市販されている。当業者には、本明細書において特許請求される化合物に関連する前駆体および官能基を調製するための方法が一般に文献に記載されていることが明らかであろう。文献および本開示を前提とすれば、当業者はいずれかの化合物を調製する用意が十分にある。

【0273】

有機化学分野の当業者がさらなる指示なしに操作を容易に行うことができること、すなわち、これらの操作を行うことが十分に当業者の範囲および慣行内であることが認識されよう。これらとしては、カルボニル化合物の対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子性および求核性の両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化、ならびに鹸化などが挙げられる。これらの操作はMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 7th Ed., John Wiley & Sons (2013)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5th Ed., Springer (2007)、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999)(その全体が参照により本明細書に組み入れられる)などの標準的テキストにおいて説明されている。

【0274】

当業者は、分子中の他の官能基を遮蔽または保護することで任意の望ましくない副反応を回避しかつ/または反応の収率を増加させる場合に、特定の反応が最良に行われるということを容易に認識するであろう。多くの場合、当業者は、この収率増加を実現するために、または望ましくない反応を回避するために、保護基を利用する。これらの反応は文献に見られるものであり、やはり十分に当業者の範囲内である。多くのこれらの操作の例は、例えばP. Wuts GreeneのProtective Groups in Organic Synthesis, 5th Ed., John Wiley & Sons (2014)に見ることができ、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0275】

本明細書において使用される商標は例でしかなく、本開示の時点で使用される例示的材

10

20

30

40

50

料を示すものである。当業者は、ロット、製造過程などの変動が予想されることを認識するであろう。したがって、例、および例において使用される商標は非限定的であり、それらは限定的であるようには意図されておらず、当業者が本開示の1つまたは複数の態様を実行するためにどのようにして選択することができるかの例示でしかない。

【0276】

(^1H)核磁気共鳴スペクトル(NMR)はBruker NMR分光計(Avance TM DRX300、 ^1H は300MHz、もしくはAvance TM DRX500、 ^1H は500MHz)またはVarian NMR分光計(Mercury 400BB、 ^1H は400MHz)上で指示された溶媒中にて測定した。ピーク位置はテトラメチルシランから低磁場の百万分率(ppm)で表す。ピーク多重度を以下のように表す。s、一重項; d、二重項; t、三重項; q、四重項; ABq、AB四重項; quin、五重項; sex、六重項; sep、七重項; non、九重項; dd、二重項の二重項; ddd、二重項の二重項の二重項; d/ABq、AB四重項の二重項; dt、三重項の二重項; td、二重項の三重項; dq、四重項の二重項; m、多重項。

10

【0277】

以下の略語は指示される意味を有する。

Ac₂O = 無水酢酸

ブライン = 飽和塩化ナトリウム水溶液

^tBuOK = カリウムtert-ブトキシド

CDCl₃ = 重水素化クロロホルム

m-CPBA = メタクロロ過安息香酸

20

Cs₂CO₃ = セシウムカルボネート

DCE = ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DIPEA = N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DME = ジメトキシエタン、またはグライム、またはモノグライム

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMPU = N,N'-ジメチルプロピレン尿素

DMSO-d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド

ESIMS = 電子スプレー質量分析

EtOAc = 酢酸エチル

30

HATU = 1-ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート

HCl = 塩酸

HOAc = 酢酸

ISCO = Teledyne ISCO, IncのブランドCombiFlash(登録商標)Rf 200

KOAc = 酢酸カリウム

LC/MS = 液体クロマトグラフィー質量分析

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

MgSO₄ = 硫酸マグネシウム

40

モノグライム = 1,2-ジメトキシエタン

MsCl = 塩化メシルまたは塩化メタンスルホニル

MW = マイクロ波照射

NaHCO₃ = 炭酸水素ナトリウム

Na(OAc)₃BH = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

Na₂SO₄ = 硫酸ナトリウム

NMR = 核磁気共鳴

ON = 終夜

PCy₃ = トリシクロヘキシルホスフィン

Pd/C = パラジウム炭素

50

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ = 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II) ジクロリド

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ = 水酸化パラジウム炭素

prep-TLC = 分取用薄層クロマトグラフィー

r.t. = 室温

SM = 出発物質

T3P = ホスホン酸無水プロパン

TEA = トリエチルアミン

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

10

【0278】

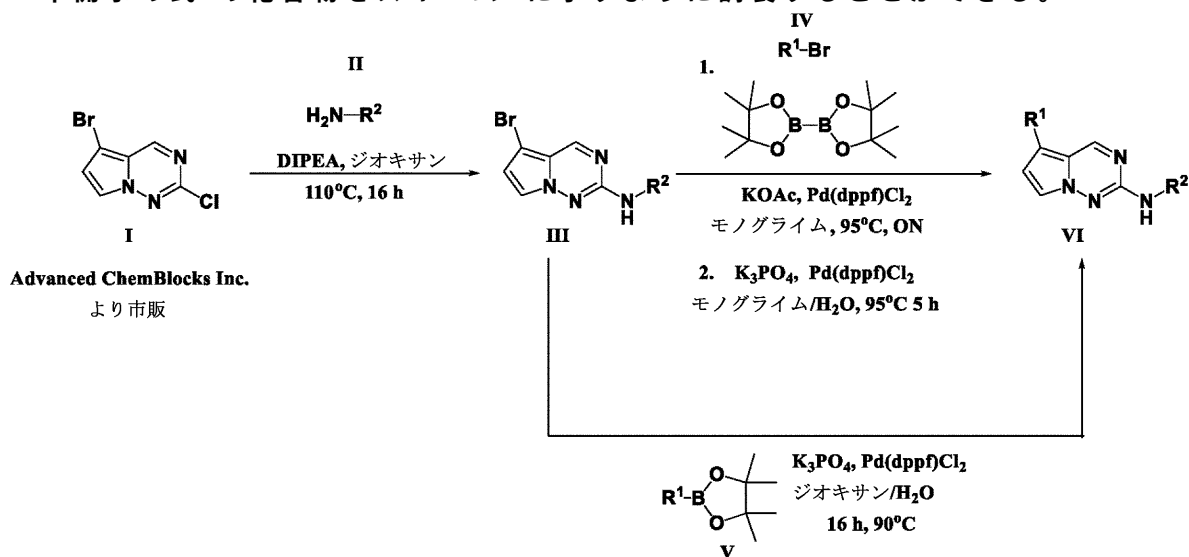
以下の例示的スキームは読者に対する指針として示されるものであり、本明細書に示される化合物を作製するための例示的方法をまとめて表す。さらに、当業者には、以下の反応スキームおよび実施例に照らせば、本開示の化合物を調製するための他の方法が容易に明らかになる。文献および本開示を前提とすれば、当業者はそれらの方法によってこれらの化合物を調製する用意が十分にある。以下に示す合成スキームにおいて使用される化合物の付番は、それら特定のスキームに関してのみ意図されるものであり、本出願の他の節における同一の付番として解釈するかまたはそれと混同するべきではない。別途指示がない限り、すべての変動要素は上記定義の通りである。

20

【0279】

一般的手順

本開示の式Iの化合物をスキーム1に示すように調製することができる。



30

スキーム 1

40

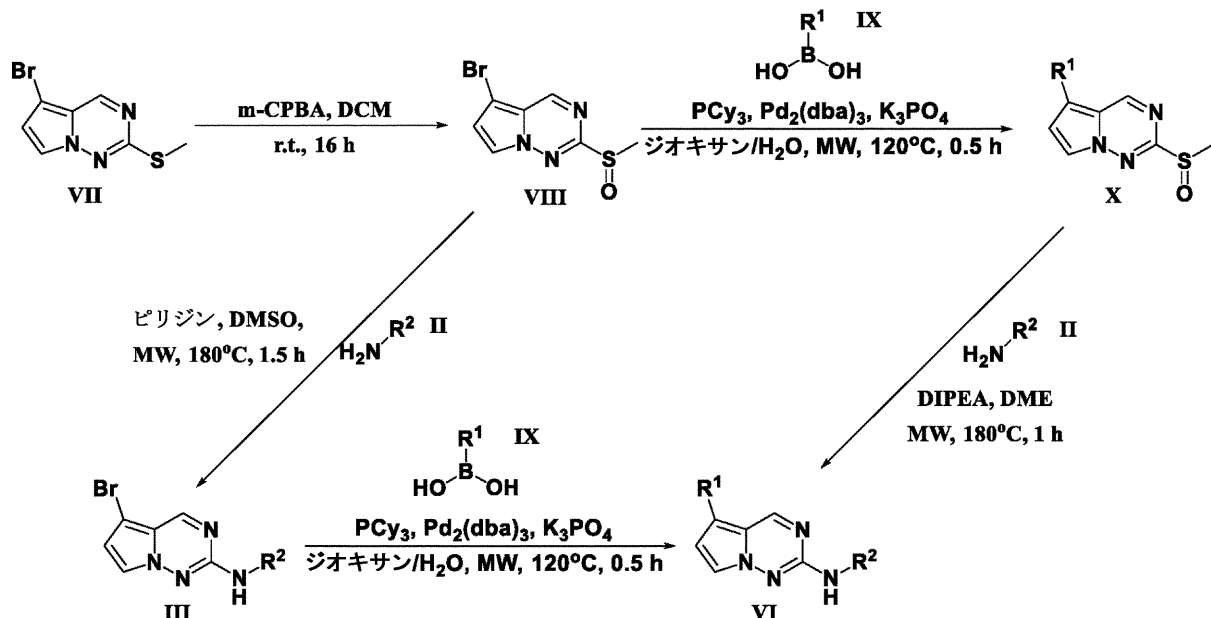
【0280】

スキーム1では、最初に塩化物(I)と種々のアミン(II)とをカップリングしてプロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンIIIを生成することによる、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン誘導体(VI)の調製のための方法が記載される。様々な臭化物(IV)とビス(ピナコラト)ジボロンとを反応させて種々のボロン酸ピナコールエステルを形成した後、臭化物(IV)との鈴木カップリングを行うことにより、最終ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VI)を生成する。あるいは、種々の市販のボロン酸ピナコールエステル(V)を臭化物(III)と直接カップリングすることにより最終ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VI)を生成することもできる。

50

【0281】

本開示の式Iの化合物をスキーム2に示すように調製することもできる。



スキーム2

【0282】

スキーム2では、硫化物VIIをスルホンVIIIに酸化することによる、ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン誘導体(VI)の調製のための方法が記載される。次にスルホンVIIIを種々のアミン(II)とカップリングしてブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンIIIを生成した後、種々のボロン酸(IX)との鈴木カップリングを行うことにより、最終ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VI)を生成することができる。あるいは、種々のボロン酸(IX)をスルホンVIIIとカップリングした後、種々のアミン(II)とカップリングすることにより、最終ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VI)を生成することもできる。

【0283】

化合物実施例

中間体6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XV)の調製を以下のスキーム3に示す。

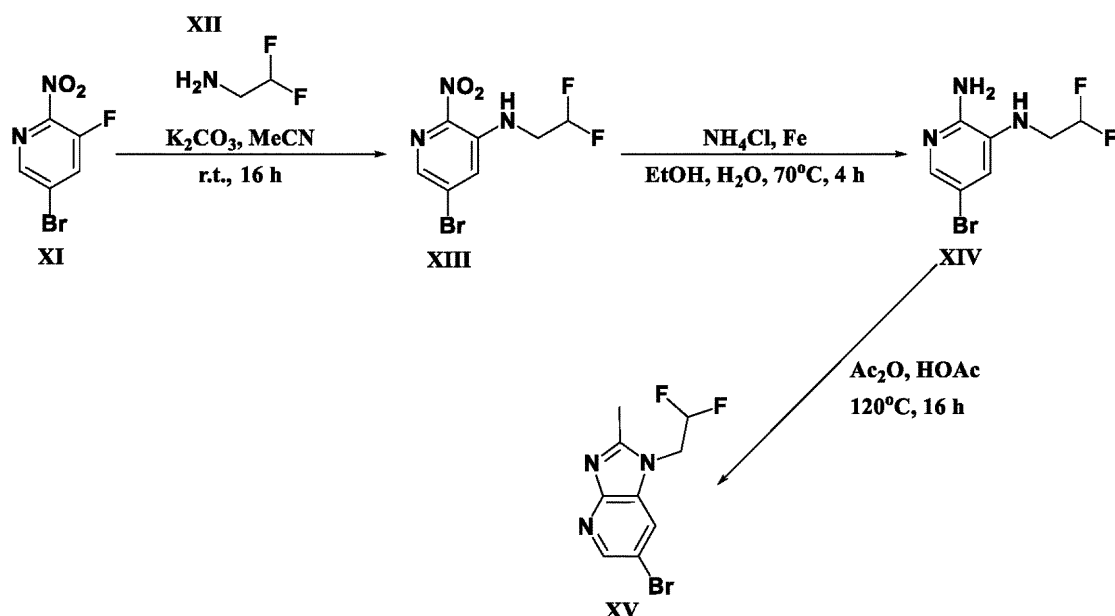
10

20

30

40

50



スキーム 3

【 0 2 8 4 】

工程 1

2,2-ジフルオロエタン-1-アミン(XII)(410mg、5.02mmol)、5-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロピリジン(XI)(Ark Pharma Scientific Limitedより市販)(1.0g、4.53mmol)、および K_2CO_3 (1.38g、9.95mmol)のMeCN(20mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を濾過し、高真空濃縮した。残渣を水に取り込み、1時間攪拌し、固体を濾取し、減圧乾燥させて5-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-2-ニトロピリジン-3-アミン(XIII)(1.066g、3.780mmol、収率83.5%)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $C_7H_6BrF_2N_3O_2$ の実測値 m/z 282.0 ($^{79}BrM+H$)。

【 0 2 8 5 】

工程 2

5-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-2-ニトロピリジン-3-アミン(XIII)(1.32g、4.69mmol)、Fe(3.07g、46.95mmol)、および NH_4Cl (3.77g、70.48mmol)の混合物をEtOH(18mL)および水(6mL)の混合物に取り込み、混合物を70°Cに4時間加熱した。反応混合物を冷却し、Celite(登録商標)を通じて濾過した。濾液をEtOAcに取り込み、水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して5-ブromo-N³-(2,2-ジフルオロエチル)ピリジン-2,3-ジアミン(XIV)(630mg、2.499mmol、収率53.2%)を灰色固体として得て、これをさらに精製せずに次の反応に使用した。ESIMS $C_7H_8BrF_2N_3$ の実測値 m/z 252.0 ($^{79}BrM+H$)。

【 0 2 8 6 】

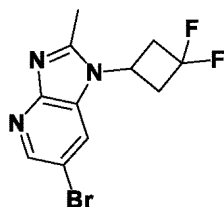
工程 3

5-ブromo-N³-(2,2-ジフルオロエチル)ピリジン-2,3-ジアミン(XIV)(630mg、2.5mmol)および無水酢酸(0.28mL、2.97mmol)のHOAc(15mL)溶液を120°Cに16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc/1N NaOHの間で分配し、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を高真空濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、超音波処理し、固体を濾取し、高真空乾燥させて6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XV)(325mg、1.177mmol、収率47.1%)を灰色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $C_9H_8BrF_2N_3$ の実測値 m/z 276.0 ($^{79}BrM+H$)。

【 0 2 8 7 】

以下の中間体を上記スキーム3に記載の手順に従って調製した。

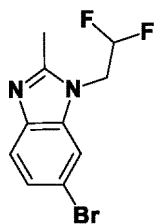
【0288】



XVI

6-ブロモ-1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XVI): 灰色固体(1.57g、6.178mmol、収率68.3%)。ESIMS $C_{11}H_{10}BrF_2N_3$ の実測値 m/z 302.1 (M+H)。

【0289】

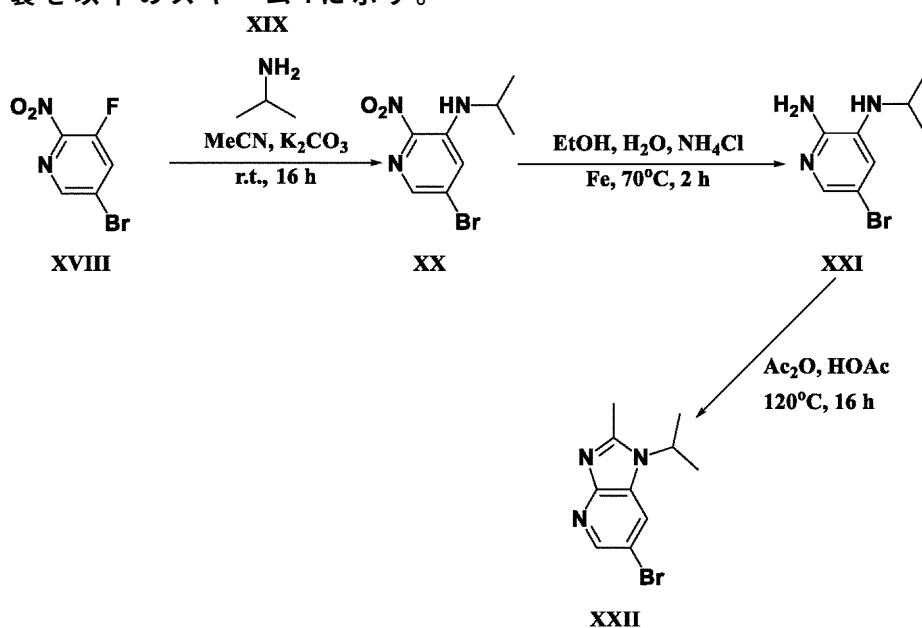


XVII

6-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(XVII): ベージュ色固体(970mg、3.526mmol、収率79.0%)。ESIMS $C_{10}H_9BrF_2N_2$ の実測値 m/z 275.0 (M+H)。

【0290】

中間体6-ブロモ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXII)の調製を以下のスキーム4に示す。



スキーム4

【0291】

工程1

2-アミノプロパン(XIX)(0.86mL、9.96mmol)、5-ブロモ-3-フルオロ-2-ニトロピリジン(XVIII)(2g、9.05mmol)、および K_2CO_3 (2.5g、18.1mmol)のMeCN(40mL)中混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(200mL)に加え、1時間攪拌し、得られた固体を濾取し、高真空乾燥させて5-ブロモ-N-イソプロピル-2-ニトロピリジン-3-アミン(XX)(2.36g、9.074mmol、収率100.3%)を黄色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $C_8H_{10}BrN_3O_2$ の実測値 m/z 260.0 (M+H)。

【0292】

工程2

5-ブロモ-N-イソプロピル-2-ニトロピリジン-3-アミン(XX)(2.35g、9.04mmol)、Fe(5.91g、90.35mmol)、および NH_4Cl (7.25g、135.53mmol)の混合物をEtOH(30mL)および水(10mL)の混合物に取り込み、混合物を70℃に2時間加熱した。反応混合物を冷却し、Celite(登録商標)を通じて濾過し、濾液をEtOAcに取り込み、水、次にブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して5-ブロモ-N³-イソプロピルピリジン-2,3-ジアミン(XXI)(2.2g、9.561mmol、収率105.8%)を濃褐色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $C_8H_{12}BrN_3$ の実測値 m/z 230.05 (M+H)。

10

【0293】

工程3

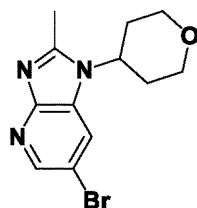
5-ブロモ-N³-イソプロピルピリジン-2,3-ジアミン(XXI)(2.08g、9.04mmol)および Ac_2O (1.05mL、10.84mmol)のHOAc(20mL)溶液を120℃に16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc/1N NaOHの間で分配し、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を濃縮し、高真空乾燥させて6-ブロモ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXII)(1.57g、6.178mmol、収率68.3%)を濃褐色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $C_{10}H_{12}BrN_3$ の実測値 m/z 254.0 (M+H)。

20

【0294】

以下の中間体を上記スキーム4に記載の手順に従って調製した。

【0295】



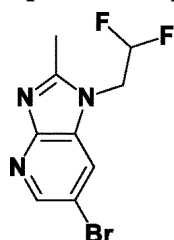
XXIII

30

6-ブロモ-2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXIII): 灰色固体(722mg、2.438mmol、収率66.3%)。ESIMS $C_{12}H_{14}BrN_3O$ の実測値 m/z 296.0 (M+H)。

【0296】

40



XXIV

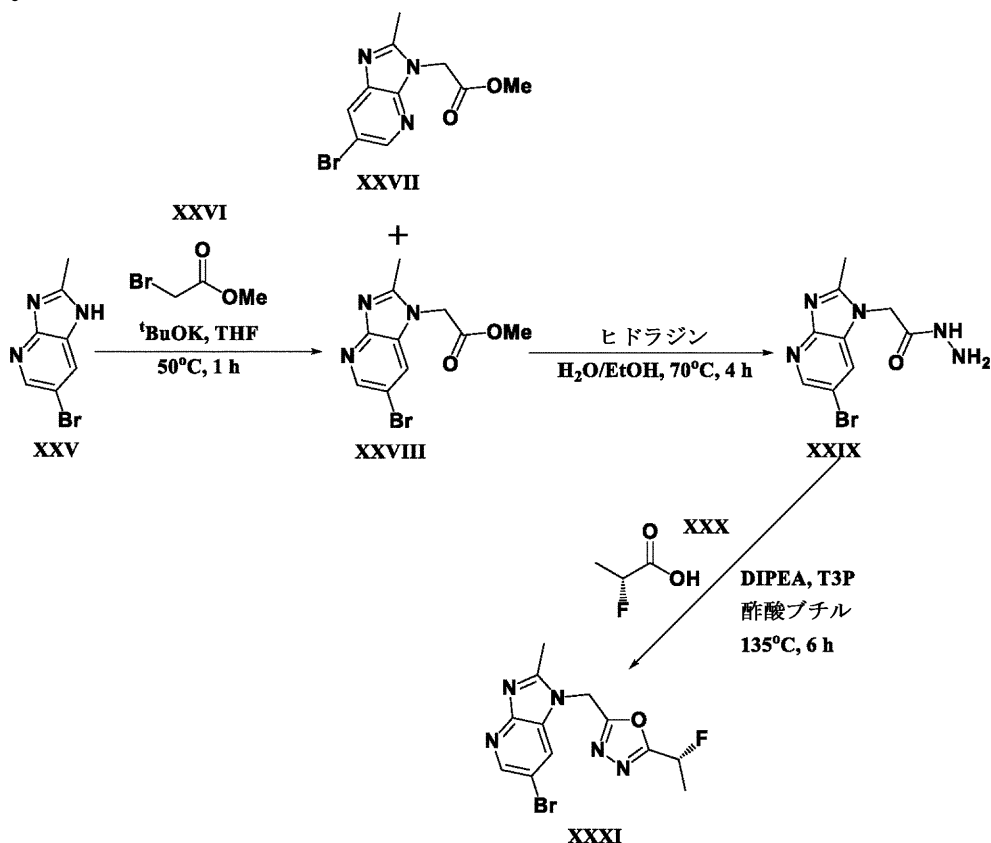
6-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXIV):

50

灰色固体(325mg、1.177mmol、収率47.1%)。ESIMS $C_9H_8BrF_2N_3$ の実測値 m/z 276.0 (M+H)。

【0297】

中間体(R)-2-((6-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(1-フルオロエチル)-1,3,4-オキサジアゾール(XXXI)の調製を以下のスキーム5に示す。



【0298】

工程1

$tBuOK$ (2.1g、18.71mmol) および 6-ブロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXV) (4g、18.86mmol) の THF (40mL) 中混合物を 50°C で 20 分間攪拌した。混合物にブロモ酢酸メチル(XXVI) (1.98mL、20.92mmol) を加えた。混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。反応を HOAc/水 (1/10、10mL) によって 0°C で停止させ、混合物を EtOAc (20mL) および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20mL) で希釈した。混合物を濃縮し、析出物を濾取し、得られた固体を水および少量の EtOAc で洗浄して 2 つの生成物を有する明褐色化合物を得た。水相を $CHCl_3$ (3×50mL) で抽出し、固体と一緒にし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0→40% 1.7N NH_3 MeOH 溶液) で精製して、LC/MS による正確な分子量を含む 2 組の画分を生成した。低極性画分を副生成物メチル 2-(6-ブロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)アセテート(XXVII) (1.48g、5.209mmol、収率 27.6%) として単離した。

^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.54

(3 H, s), 3.71 (3 H, s), 5.18 (2 H, s), 8.25 (1 H, d, $J=1.65$ Hz), 8.36 (1 H, d, $J=1.37$ Hz); ESIMS

found for $C_{10}H_{10}BrN_3O_2$ m/z 284.0 (M+H).

高極性画分を所望の生成物メチル 2-(6-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

-1-イル)アセテート(XXVIII)(2.43 g、8.55 mmol、収率45.3%)として、帯黄白色固体として単離した。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.51 (3 H,

s), 3.72 (3 H, s), 5.27 (2 H, s), 8.33 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.41 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₁₀H₁₀BrN₃O₂ *m/z* 284.0 (M+H).

【0299】

工程2

メチル 2-(6-ブromo-2-メチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル)アセテート(XXVIII)(2.35 g、8.27 mmol)のEtOH(26 mL)/水(1.3 mL)懸濁液を70℃で10分間攪拌した(透明黄色溶液)。混合物にヒドラジン水和物(3.6 mL、73.86 mmol)を加え、混合物を70℃で4時間攪拌した(帯黄白色析出形態)。反応液を室温に冷却し、濃縮した。析出物を濾取し、EtOHで洗浄して2-(6-ブromo-2-メチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル)アセトヒドラジド(XXIX)(1.94 g、6.828 mmol、収率82.6%)を帯黄白色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.53 (3 H, s),

4.36 (2 H, br s), 4.87 (2 H, s), 8.22 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.39 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.48 (1 H, br s);

ESIMS found for C₉H₁₀BrN₃O *m/z* 284.0 (M+H).

【0300】

工程3

(2R)-2-フルオロプロパン酸(XXX)(0.16 g、1.76 mmol)、2-(6-ブromo-2-メチルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル)アセトヒドラジド(XXIX)(0.5 g、1.76 mmol)、T3P EtOAc溶液(1.2 mL、2.06 mmol)、およびDIPEA(0.89 mL、5.11 mmol)をマイクロ波バイアル中で酢酸ブチル(11 mL)に室温に加えた。バイアルを密封し、混合物を50℃で30分間攪拌し、混合物に2回目のT3P EtOAc溶液(1.2 mL、2.06 mmol)を加え、得られた混合物を135℃に3時間加熱した。反応はまだ完了していなかった。3回目のT3P EtOAc溶液(0.58 mL、1 mmol)を加え、混合物を135℃でさらに3時間攪拌した。混合物を冷却した後、混合物に飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)を加えた。液体層をEtOAc(75 mL*3)で抽出し、有機層を水および飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→5% MeOH/CHCl₃)で精製して(R)-2-((6-ブromo-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(1-フルオロエチル)-1,3,4-オキサジアゾール(XXXI)(430 mg、1.264 mmol、収率71.8%)を帯黄白色固体として生成した。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71 (3 H, dd, *J*=24.40, 6.60

Hz), 2.62 (3 H, s), 5.99 (1 H, dq, *J*=47.20, 6.60 Hz), 5.95 (2 H, s), 8.38 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.45

(1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₁₂H₁₁BrFN₅O *m/z* 340.0 (M+H).

【0301】

中間体5-クロロ-3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン(XXXIII)の調製を以下のスキーム6に示す。

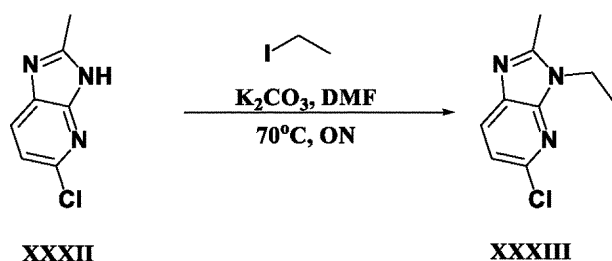
10

20

30

40

50



スキーム6

10

【0302】

工程1

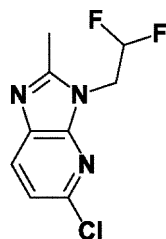
5-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXII)(eNovation Chemicals, LLCより市販)(500mg、2.98mmol)、ヨードエタン(560mg、3.58mmol)、および K_2CO_3 (830mg、5.97mmol)のDMF(10mL)中混合物を70°Cに終夜加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を濃縮し、残渣をEtOAc/水の間で分配し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧濃縮し、乾燥させて5-クロロ-3-エチル-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXIII)(466mg、2.382mmol、収率79.8%)を濃褐色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ の実測値 m/z 196.05 (M+H)。

20

【0303】

以下の中間体を上記スキーム6に記載の手順に従って調製した。

【0304】

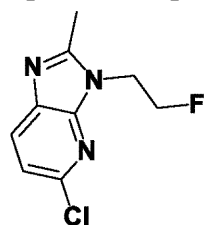


XXXIV

30

5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXIV): ベージュ色固体(830mg、3.583mmol、収率60.1%)。ESIMS $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_2\text{N}_3$ の実測値 m/z 232.0 (M+H)。

【0305】



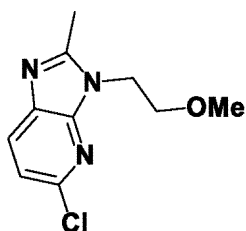
XXXV

40

5-クロロ-3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXV): ベージュ色固体(220mg、1.030mmol、収率57.5%)。ESIMS $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClFN}_3$ の実測値 m/z 214.05 (M+H)。

【0306】

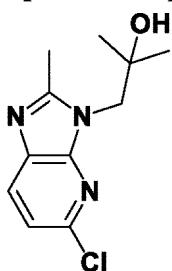
50



XXXVI

5-クロロ-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXVI): ベージュ色固体(195mg、0.864mmol、収率48.3%)。ESIMS $C_{10}H_{12}ClN_3O$ の実測値 m/z 226.1 (M+H)。

【0307】



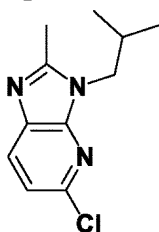
XXXVII

1-(5-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(XXXVII): 白色固体(229.9mg、0.959mmol、収率39.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 1.13 (6 H, s), 2.63 (3 H, s), 4.11 (2 H, s), 4.80 (1 H, s), 7.25 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.96 (1 H, d, $J=8.21$ Hz); ESIMS found $C_{11}H_{14}ClN_3O$ m/z 240.1 (M+H).

【0308】



XXXVIII

5-クロロ-3-イソブチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXVIII): 白色固体(206.8mg、0.925mmol、収率38.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (6 H, d,

$J=6.57$ Hz), 2.22 (1 H, dquin, $J=13.89, 7.07, 7.07, 7.07, 7.07$ Hz), 2.58 (3 H, s), 4.01 (2 H, d, $J=7.67$

Hz), 7.26 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.98 (1 H, d, $J=8.21$ Hz); ESIMS found $C_{11}H_{14}ClN_3$ m/z 224.1

(M+H).

【0309】

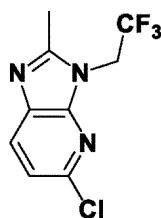
10

20

30

40

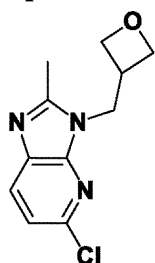
50

**XXXIX**

5-クロロ-2-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXIX): ベージュ色固体(372 mg、1.490 mmol、収率50.0%)。ESIMS $C_9H_7ClF_3N_3$ の実測値 m/z 250.0 (M+H)。

10

【0 3 1 0】

**XL**

20

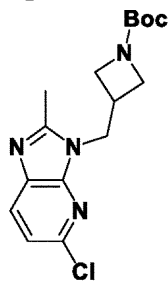
5-クロロ-2-メチル-3-(オキセタン-3-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(XL): 明褐色固体(289.7 mg、1.219 mmol、収率40.4%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

2.59 (3 H, s), 3.43 - 3.56 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, $J=6.02$ Hz), 4.52 (2 H, d, $J=7.67$ Hz), 4.62 (2 H, dd, $J=7.67, 6.02$ Hz), 7.27 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.98 (1 H, d, $J=8.21$ Hz); ESIMS found $C_{11}H_{12}ClN_3O$ m/z 238.1 (M+H).

30

【0 3 1 1】

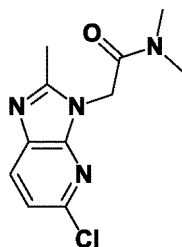
**XLI**

40

tert-ブチル 3-((5-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(XLI): 帯黄白色非晶質固体(532.6 mg、1.581 mmol、収率52.1%)。ESIMS $C_{16}H_{21}ClN_4O_2$ の実測値 m/z 337.1 (M+H)。

【0 3 1 2】

50

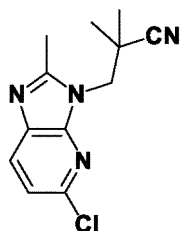


XLII

2-(5-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(XLII): 帯黄白色固体(474.4 mg、1.877 mmol、収率62.6%)。ESIMS $C_{11}H_{13}ClN_4O$ の実測値 m/z 253.1 ($M+H$)。

10

【0313】

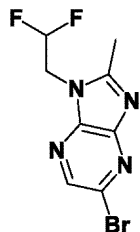


XLIII

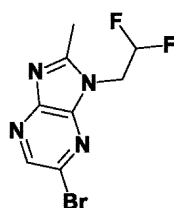
20

3-(5-クロロ-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル(XLIII): 帯黄白色非晶質固体(59.1 mg、0.238 mmol、収率7.9%)。ESIMS $C_{12}H_{13}ClN_4$ の実測値 m/z 249.1 ($M+H$)。

【0314】



XLIV



XLV

30

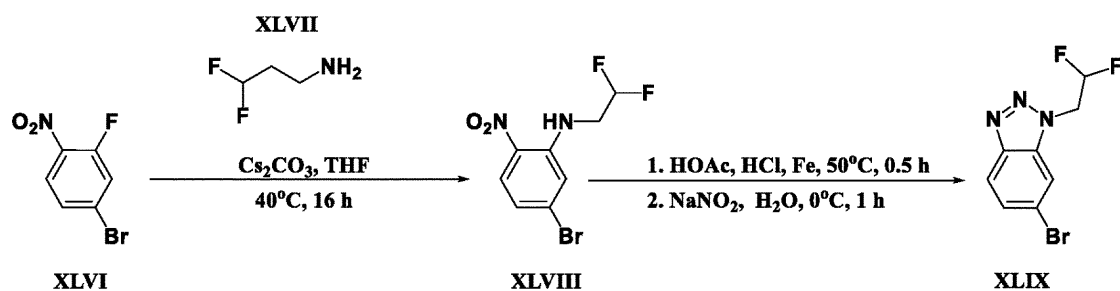
褐色固体としての5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピラジン(XLIV)および5-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピラジン(XLV)の分離不能な混合物(556 mg、2.007 mmol、収率40.7%)。ESIMS $C_8H_7BrF_2N_4$ の実測値 m/z 277.0 ($M+H$)。化合物1970および1971の合成の混合物として使用した。最終化合物をキラル超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)で分離した。

40

【0315】

中間体6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(XLIX)の調製を以下のスキーム7に示す。

50



スキーム 7

10

【0316】

工程 1

4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(XLVI)(20.0g、98.03mmol)のTHF(500.0mL)溶液を0°Cに冷却した。Cs₂CO₃(63.9g、196.06mmol)を加え、2,2-ジフルオロエタン-1-アミン(XLVII)(36.6g、183.81mmol)を0°Cで加えた。反応液を40°Cに16時間昇温させた。反応混合物をEtOAc(500mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(500mLx3)で洗浄した。一緒にした有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10→20% EtOAc/石油エーテル)で精製して5-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-2-ニトロアニリン(XLVIII)(23g、81.83mmol、収率83.5%)を黄色固体として得た。

20

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.99 (tdd, *J* = 15.6, 6.6, 3.8 Hz, 2H), 6.29 (tt, *J* = 55.4, 3.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H); ESIMS found for C₈H₇BrF₂N₂O₂ *m/z* 280.9 (M+H).

【0317】

工程 2

5-ブromo-N-(2,2-ジフルオロエチル)-2-ニトロアニリン(XLVIII)(12.0g、42.86mmol)のHOAc/HCl(500/50mL)溶液にFe(30.0g、428.62mmol)を加えた。反応混合物を50°Cで30分間攪拌した後、室温に冷却し、濾過した。次に、上記酸性溶液にNaNO₂(3.0g、53.58mmol)の水(20mL)溶液を0°Cで滴下した。反応溶液を0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、反応混合物をEtOAc(300mL)およびH₂O(300mL)に注いだ。pHをNaHCO₃で7超に調整した。反応混合物をEtOAc(500mLx3)で抽出した。一緒にした有機層をブライン(500mLx3)で洗浄した。有機層を濃縮し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10→50% EtOAc/石油エーテル)で精製して6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(XLIX)(5g、19.08mmol、44.5%)を褐色固体として得た。

30

¹H

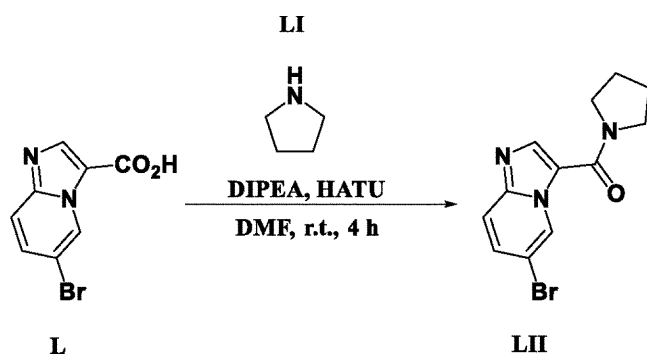
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.41 – 5.29 (m, 2H), 6.61 (tt, *J* = 54.2, 3.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H); ESIMS found for C₈H₆BrF₂N₃ *m/z* 261.9 (M+H).

40

【0318】

中間体(6-ブromoイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(LII)の調製を以下のスキーム8に示す。

50



スキーム 8

10

【0319】

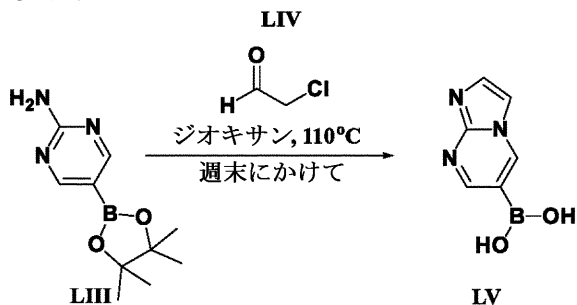
工程 1

6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(L)(0.5g、2.07mmol)、DIPEA(0.9mL、5.17mmol)、およびHATU(0.79g、2.07mmol)のDMF(4mL)中混合物を5分間攪拌した。次にピロリジン(LI)(0.32mL、3.18mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌し続けた。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配し、有機層を分離し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、高真空乾燥させて(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イルメタノン(LII)(577mg、1.962mmol、収率94.6%)をベージュ色固体として得た。ESIMS C₁₂H₁₂BrN₃Oの実測値m/z 294.0 (M+H)。

20

【0320】

中間体イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イルボロン酸(LV)の調製を以下のスキーム9に示す。



スキーム 9

30

【0321】

工程 1

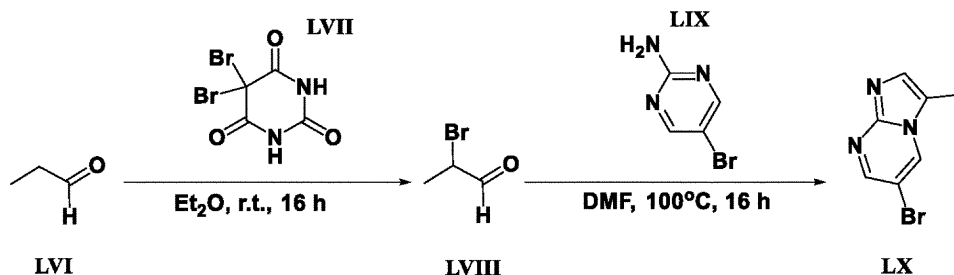
5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(LII)(1g、4.52mmol)およびクロロアセトアルデヒド(LIV)(0.92mL、5.39mmol)の混合物を1,4-ジオキサン(20mL)に溶解させ、週末にかけて110°Cに加熱した。反応混合物を冷却し、固体を濾取し、高真空乾燥させてイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イルボロン酸(LV)(650mg、3.989mmol、収率88.2%)を褐色固体として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₆H₆BN₃O₂の実測値m/z 164.1 (M+H)。

40

【0322】

中間体6-ブロモ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン(LX)の調製を以下のスキーム10に示す。

50



スキーム 10

10

【0323】

工程1

プロピオンアルデヒド(LVI)(5g、70mmol)のEt₂O(150mL)中混合物に5,5-ジブromoピリミジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン(LVII)(9.91g、35mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、混合物を石油エーテル(80mLx2)で洗浄した。有機層を濾過し、濃縮して2-ブロモプロパナル(LVIII)(2.0g、14.6mmol、収率20.9%)を黄色油状物として得た。

【0324】

工程2

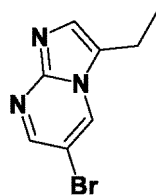
2-ブロモプロパナル(LVIII)(0.7g、5.11mmol)のDMF(20mL)溶液に5-ブロモピリミジン-2-アミン(LIX)(0.97g、5.56mmol)をAr下、室温で加えた。混合物を100°Cで16時間攪拌した。完了後、混合物をEtOAcで希釈し、ブライン(20mLx3)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0%→20% EtOAc/石油エーテル)で精製して6-ブロモ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン(LX)(80mg、0.377mmol、収率7.4%)を白色固体として得た。ESIMS C₇H₆BrN₃の実測値m/z 212.1 (M+H)。

20

【0325】

以下の中間体を上記スキーム10に記載の手順に従って調製した。

【0326】



LXI

30

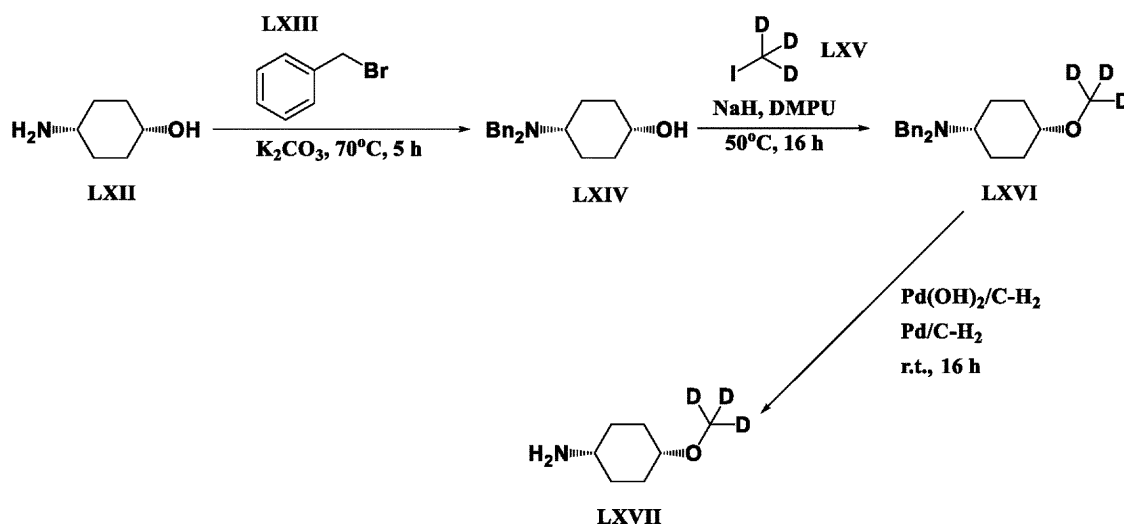
6-ブロモ-3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン(LXI): 白色固体(200mg、0.885mmol、収率19.1%)。ESIMS C₈H₈BrN₃の実測値m/z 226.0 (M+H)。

【0327】

中間体cis-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキサン-1-アミン(LXVII)の調製を以下のスキーム11に示す。

40

50



スキーム 11

【 0 3 2 8 】

工程 1

cis-4-アミノシクロヘキサン-1-オール(LXII)(5g、32.9mmol)、(ブロモメチル)ベンゼン(LXIII)(11.25g、65.8mmol)のMeCN(80mL)溶液にK₂CO₃(13.64g、98.7mmol)を加えた。混合物を70℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してMeCNを除去した。混合物をEtOAcで希釈した後、EtOAc(100mLx3)およびH₂Oで抽出した。一緒にした有機層を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0%→30% EtOAc/石油エーテル)で精製してcis-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール(LIV)(8.0g、27.08mmol、収率82.3%)を白色固体として得た。ESIMS C₂₀H₂₅NOの実測値m/z 296.4 (M+H)。

【 0 3 2 9 】

工程 2

cis-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール(LIV)(8.0g、27.08mmol)のDMPU(80mL)溶液にNaH(5.98g、149.7mmol)を窒素雰囲気下で連続的に攪拌しながらゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次にヨードメタン-d₃(LXV)(10.85g、74.86mmol)を室温で10分かけて加えた。添加の完了後、反応混合物を50℃で16時間攪拌した。次に反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(300mL)で反応停止させ、10分間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈した後、EtOAc(300mLx3)およびH₂Oで抽出した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0%→20% EtOAc/石油エーテル)で精製してcis-N,N-ジベンジル-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキサン-1-アミン(LXVI)(6g、19.202mmol、収率70.9%)を無色油状物として得た。ESIMS C₂₁H₂₄D₃NOの実測値m/z 313.0 (M+H)。

【 0 3 3 0 】

工程 3

cis-N,N-ジベンジル-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキサン-1-アミン(LXVI)(200mg、0.64mmol)のEtOH(5mL)溶液にPd(OH)₂/C(50mg)およびPd/C(50mg)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をCelite(登録商標)を通じて濾過し、EtOHで洗浄した。反応混合物を減圧濃縮してcis-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキサン-1-アミン(LXVII)(76.4mg、0.578mmol、収率90.3%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 – 1.40 (m, 4H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.86 (td, J =

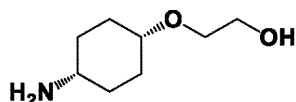
9.8, 4.6 Hz, 2H), 2.71 (tt, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H); ESIMS found for

C₇H₁₂D₃NO m/z 133.0 (M+H).

【 0 3 3 1 】

以下の中間体を上記スキーム11に記載の手順に従って調製した。

【 0 3 3 2 】

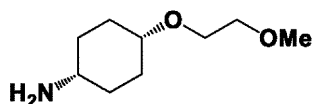


LXVIII

2-((cis-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)エタン-1-オール(LXVIII): 無色油状物(0.5 g、3.14 mmol、収率67.4%)。ESIMS $C_8H_{17}NO_2$ の実測値 m/z 160 ($M+H$)。

10

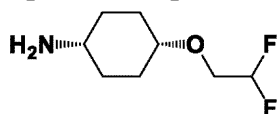
【 0 3 3 3 】



LXIX

cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(LXIX): 無色油状物(1.5 g、8.6 mmol、収率76.6%)。ESIMS $C_9H_{19}NO_2$ の実測値 m/z 174.1 ($M+H$)。

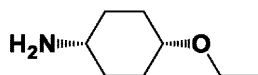
【 0 3 3 4 】



LXX

cis-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(LXX): 白色固体(1.352 g、7.54 mmol、収率90.3%)。ESIMS $C_8H_{15}F_2NO$ の実測値 m/z 180.1 ($M+H$)。

【 0 3 3 5 】

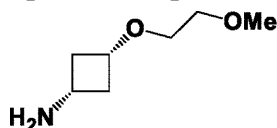


LXXI

cis-4-エトキシシクロヘキサン-1-アミン(LXXI): 無色油状物(2 g、13.96 mmol、収率64.4%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.49 – 1.44 (m, 6H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 2.4 – 2.723 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 3H).

【 0 3 3 6 】



LXXII

cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブタン-1-アミン(LXXII): 無色油状物。

20

30

40

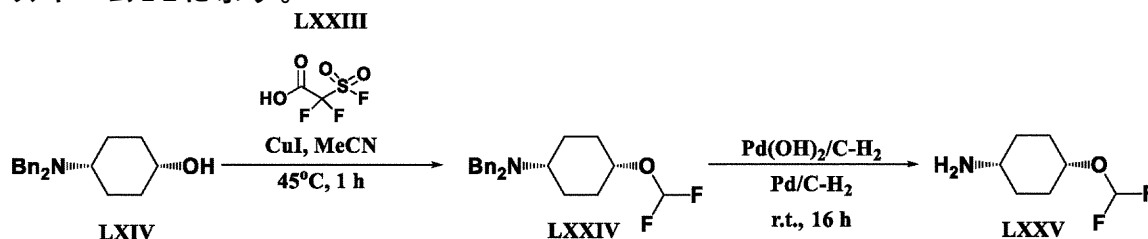
50

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.51 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.37 – 3.35 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.54 – 3.48 (m, 1H).

【0337】

中間体 *cis*-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(LXXV)の調製を以下のスキーム12に示す。



スキーム12

【0338】

工程1

cis-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサン-1-オール(LXIV)(50mg、0.170mmol)、CuI(6.5mg、0.034mmol)のMeCN(5mL)溶液を窒素雰囲気下で45℃に5分間加熱した。この混合物に2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(LXXIII)(60mg、0.339mmol)のMeCN(2mL)溶液を10分かけて加えた。次に混合物を45℃で1時間攪拌した。次に揮発性成分を蒸発により除去し、残渣をEtOAc(100mL)および水と飽和NaHCO₃水溶液との1:1混合物100mLで希釈した。得られた二相混合物を含む固体を焼結ガラスフナー漏斗を通じて濾過した。濾液層を分離し、水層をEtOAc(50mL)で抽出した。一緒にしたEtOAc層をブラインと水との1:1混合物50mLで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、油状物に濃縮した。粗油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(0→30% EtOAc/ヘキサン)で精製した。生成物を含む画分を一緒にし、濃縮して*cis*-N,N-ジベンジル-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(LXXIV)(25mg、0.072mmol、収率42.3%)を油状物として得て、これを帯黄白色固体に凝固した。ESIMS C₂₁H₂₅F₂NOの実測値 *m/z* 346.1 (M+H)。

【0339】

工程2

cis-N,N-ジベンジル-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(LXXIV)(2.8g、8.11mmol)のTHF(60mL)溶液にPd(OH)₂/C(1.4g)およびPd/C(1.4g)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をCelite(登録商標)を通じて濾過し、THFで洗浄した。反応混合物を減圧濃縮して*cis*-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキサン-1-アミン(LXXV)(1.05g、6.36mmol、収率78.4%)を無色油状物として得た。ESIMS C₇H₁₃F₂NOの実測値 *m/z* 166.1 (M+H)。

【0340】

中間体1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-アミン(LXXIX)の調製を以下のスキーム13に示す。

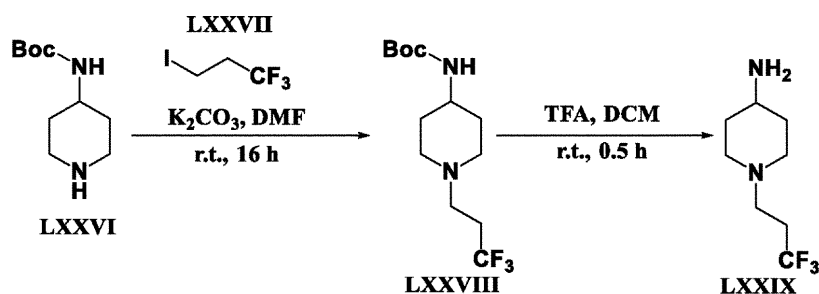
10

20

30

40

50



スキーム 13

10

【0341】

工程1

tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバメート(LXXVI)(Combi-Blocks Inc.より市販)(1g、4.99mmol)およびK₂CO₃(1.73g、12.52mmol)をDMF(15mL)に溶解させ、1-ヨード-3,3,3-トリフルオロプロパン(LXXVII)(878μL、7.49mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcに注ぎ、水層を分離した。水層をEtOAc(x3)で抽出した後、一緒にした有機層を1Mクエン酸でpH 4.5に酸性化した。有機層を少量の水で3回洗浄して未反応SMを除去した。十分な量の生成物が有機層に残留しており、これを無水MgSO₄を使用して乾燥させ、減圧濃縮して生成物tert-ブチル N-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル]カルバメート(LXXVIII)(861mg、2.906mmol、収率58.2%)を白色固体として得た。ESIMS C₁₃H₂₃F₃N₂O₂の実測値 m/z 297.2 (M+H)。

20

【0342】

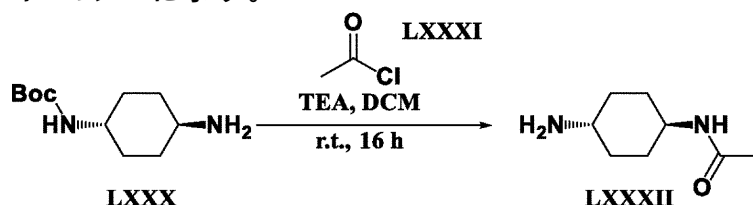
工程2

tert-ブチル N-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル]カルバメート(LXXVIII)(200mg、0.670mmol)をDCE(3.2mL)に溶解させ、TFA(800μL、10.38mmol)を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を送風乾燥させ、過剰のTFAを高真空除去して粗中間体1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-アミン(LXXIX)(209mg、0.674mmol、収率99.8%)を白色半固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。ESIMS C₈H₁₅F₃N₂の実測値 m/z 197.1 (M+H)。

30

【0343】

中間体N-(trans-4-アミノシクロヘキシル)アセトアミド(LXXXII)の調製を以下のスキーム14に示す。



スキーム 14

40

【0344】

工程1

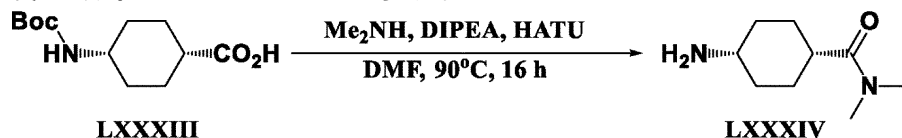
tert-ブチル N-(4-アミノシクロヘキシル)カルバメート(LXXX)(Combi-Blocks Inc.より市販)(0.6g、2.8mmol)のDCM(6mL)中攪拌溶液にTEA(1.2mL、8.61mmol)を加えた。次に塩化アセチル(LXXXI)(0.22mL、3.09mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を除去し、粗材料をEtOAcに溶解させ、1M NaOH、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、最後に濃縮した。生成物をEtOH(2mL)および4M HCl(1mL)に溶解させた。溶液を室温で2時間攪拌した後、蒸発乾固させてN-(4-アミノシクロヘキシル)アセトアミド(LXXXII)のHCl塩(480mg、2.49mmol、収

50

率89.0%)を白色固体として得た。ESIMS $C_8H_{16}N_2O$ の実測値 m/z 157.05 ($M+H$)。

【0345】

中間体cis-4-アミノ-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド(LXXXIV)の調製を以下のスキーム15に示す。



スキーム15

10

【0346】

工程1

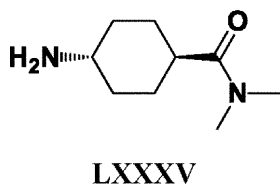
4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(LXXXIII)(Combi-Blocks Inc.より市販)(0.3g、1.23mmol)のDMF(6mL)中攪拌溶液にDIPEA(0.65mL、3.73mmol)およびHATU(0.7g、1.85mmol)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。ジメチルアミン(0.92mL、1.84mmol)を加え、反応液を90°Cに16時間加熱した。反応液を濃縮し、EtOH(2mL)および4M HClジオキサン溶液(1mL)に溶解させた。混合物を室温で2時間攪拌し、減圧濃縮して4-アミノ-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド(LXXXIV)のHCl塩(280mg、1.355mmol、収率109.9%)を明褐色粘稠固体として得た。ESIMS $C_9H_{18}N_2O$ の実測値 m/z 171.15 ($M+H$)。

20

【0347】

以下の中間体を上記スキーム15に記載の手順に従って調製した。

【0348】



trans-4-アミノ-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド(LXXXV): 明褐色粘稠固体(290mg、1.403mmol、収率113.8%)。ESIMS $C_9H_{18}N_2O$ の実測値 m/z 171.1 ($M+H$)。

30

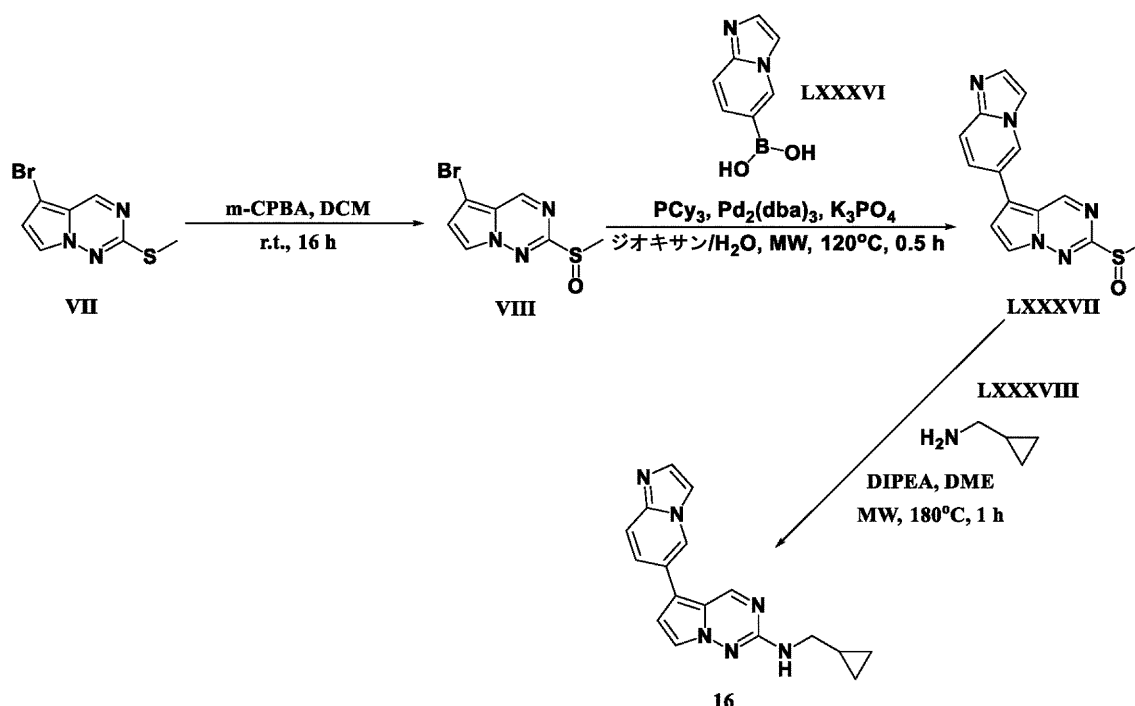
【0349】

実施例1

N-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(16)の調製を以下のスキーム16に示す。

40

50



スキーム16

【0350】

工程1

5-ブromo-2-(メチルチオ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VII)(Combi-Blocks Inc.より市販)(4.0g、15.59mmol)のDCM(80mL)溶液にm-CPBA(3.22g、18.66mmol)を0°Cで加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液によって0°Cで反応停止させ、H₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(200mL)で抽出した。一緒にした有機層を濃縮して残渣を得た。水相を濃縮し、DCM/MeOH(200mL/10mL)で洗浄し、濾過して残渣を得た。一緒にした残渣を逆相クロマトグラフィー(C18-I、Regular C18 20~40μm、120g、40→45% MeCN/0.1%ギ酸H₂O溶液)で精製して5-ブromo-2-(メチルスルフィニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VIII)(1.5g、5.767mmol、37%)を黄色固体として得た。

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (s, 3H), 7.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H); ESIMS found for C₇H₆BrN₃OS *m/z* 261.9 (⁸¹BrM+H).

【0351】

工程2

5-ブromo-2-(メチルスルフィニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VIII)(400mg、1.55mmol)、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルボロン酸(LXXXVI)(Synthonix Corporationより市販)(301.2mg、1.86mmol)、PCy₃(86.8mg、0.31mmol)、Pd₂(dba)₃(141.8mg、0.155mmol)、およびK₃PO₄(657.2mg、3.1mmol)の1,4-ジオキサン/H₂O(6mL/2mL)溶液にマイクロ波をN₂下、120°Cで0.5時間照射した。反応混合物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(60mL)で抽出した。一緒にした有機層を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相クロマトグラフィー(C18-I、Regular C18、20~40μm、120g、50% MeCN/0.1%ギ酸H₂O溶液)で精製して生成物5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(メチルスルフィニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(LXXXVII)(240mg、0.807mmol、収率52.1%)を黄色固体として得た。ESIMS C₁₄H₁₁N₅OSの実測値*m/z* 298 (M+H)。

【0352】

工程3

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(メチルスルフィニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(LXXXVII)(58mg、0.185mmol)、シクロプロピルメタンアミン(LXXXVIII)(40.0mg、0.555mmol)、およびDIPEA(71.8mg、0.555mmol)のDME(2mL)溶液にマイクロ波を180℃で1時間照射した。反応混合物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(60mL)で抽出した。一緒にした有機層を濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(Sunfire C18 21.2*250mm*10μm、18→20% MeCN/0.1%ギ酸H₂O溶液)で精製してN-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(16)(5.16mg、0.017mmol、収率9.2%)を黄色固体として得た。

10

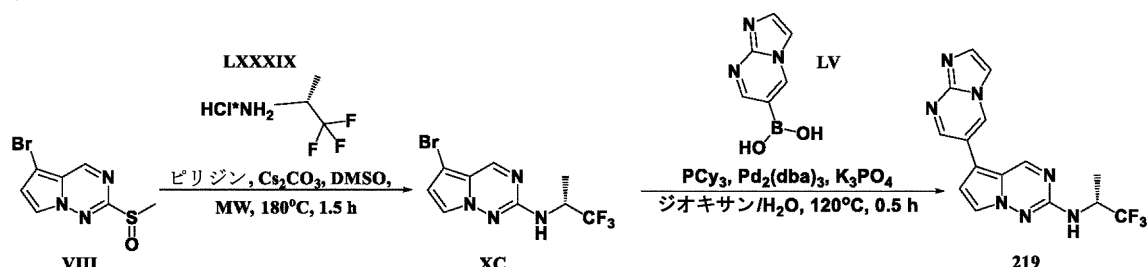
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.19 - 0.28 (2 H, m), 0.40 - 0.50 (2 H, m), 1.07 - 1.17 (1 H, m), 3.09 (2 H, t, *J*=6.24 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.04 (1 H, t, *J*=5.81 Hz), 7.53 - 7.65 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.71 (1 H, dd, *J*=2.45, 0.61 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.92 (1 H, dd, *J*=1.65, 1.04 Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₆N₆ *m/z* 305.3 (M+1).

【0353】

実施例2

(R)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(219)の調製を以下のスキーム17に示す。

20



スキーム17

30

【0354】

工程1

(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(LXXXIX)(433.7mg、0.29mmol)およびCs₂CO₃(945.4mg、2.9mmol)をDMSO(2mL)に溶解させ、30分間攪拌した。この混合物に5-ブromo-2-(メチルスルフィニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VIII)(150mg、0.58mmol)およびピリジン(229.39mg、2.9mmol)を加えた。得られた混合物を密封し、マイクロ波を180℃で1.5時間照射した。次に反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(30mL)で希釈した。溶液を水(30mL)で洗浄し、水性部分をEtOAc(30mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(30mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC(16.7% EtOAc/石油エーテル)で精製して(R)-5-ブromo-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XC)(58mg、0.187mmol、収率64.5%)を黄色固体として得た。ESIMS C₉H₈BrF₃N₄の実測値*m/z* 309.0 (⁷⁹BrM+H)。

40

【0355】

工程2

実施例3、スキーム18、工程2に示す手順を行って(R)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(219)(20.91mg、0.060mmol)を黄色固体として得た。

50

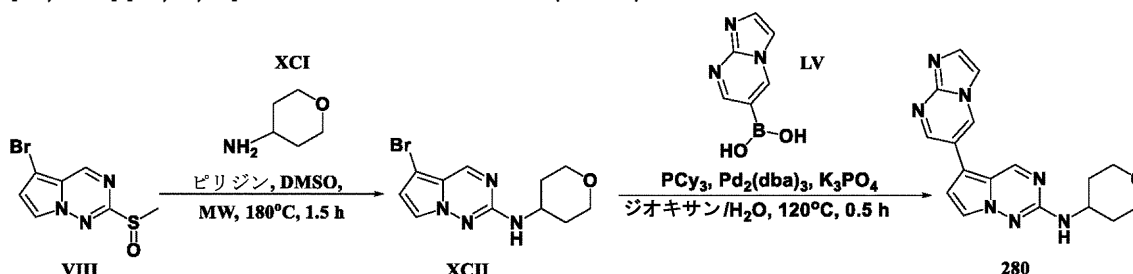
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.37 (3 H, d, $J=7.00$ Hz), 4.66 - 4.82 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.60 (1 H, d, $J=9.13$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=1.13$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=2.63$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=1.25$ Hz), 8.90 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 9.24 (1 H, s), 9.33 (1 H, d, $J=2.50$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_7$ m/z 348.1 (M+1).

【0356】

実施例3

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(280)の調製を以下のスキーム18に示す。



スキーム18

【0357】

工程1

5-ブロモ-2-(メチルスルフィニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(VIII)(150 mg、0.58 mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(XCI)(293.3 mg、2.9 mmol)、およびピリジン(225 μL 、2.9 mmol)のDMSO(3 mL)溶液を密封し、マイクロ波を180°Cで1.5時間照射した。次に反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(30 mL)で希釈した。溶液を水(30x3 mL)で洗浄し、水性部分をEtOAc(30x3 mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(30x3 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗残渣を得た。残渣を分取TLC(20% EtOAc/石油エーテル)で精製して5-ブロモ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XCII)(220 mg、0.740 mmol、収率100%超)を黄色固体として得た。ESIMS $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$ の実測値 m/z 297.0 ($^{79}\text{BrM}+\text{H}$)。

【0358】

工程2

5-ブロモ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XCII)(190 mg、0.64 mmol)、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イルボロン酸(LV)(1.04 g、6.4 mmol)、 PCy_3 (71.8 mg、0.26 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (117.1 mg、0.13 mmol)、および K_3PO_4 (407.6 mg、1.92 mmol)のジオキサン/水(12 mL、3:1比)溶液を密封し、マイクロ波を120°Cで30分間照射した。次に反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(30x3 mL)で希釈した。溶液を水(30x3 mL)で洗浄し、水性部分をEtOAc(30x3 mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物をブライン(30x3 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC(6.25% MeOH/DCM $\rightarrow$ 50% EtOAc/石油エーテル)で精製して5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(280)(25.1 mg、0.075 mmol、収率11.7%)を黄色固体として生成した。

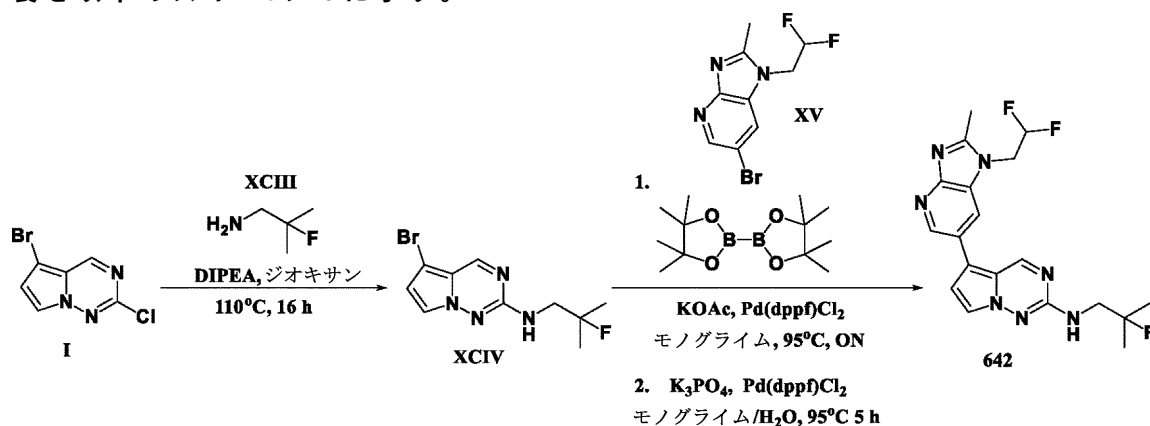
¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 - 1.61 (2 H, m), 1.90 (2 H, br dd, *J*=12.51, 2.00 Hz), 3.35 - 3.43 (2 H, m), 3.72 - 3.83 (1 H, m), 3.84 - 3.93 (2 H, m), 7.01 (1 H, d, *J*=7.75 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.74 (2 H, dd, *J*=4.13, 1.88 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.25 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.50 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇O *m/z* 336.1 (M+1).

【0359】

実施例4

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)-*N*-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(642)の調製を以下のスキーム19に示す。



スキーム 19

【0360】

工程1

2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩(XCIH)(290mg、2.26mmol)、5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc. より市販)(350mg、1.51mmol)、およびDIPEA(1.2mL、6.89mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物を110°Cに16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をCHCl₃/水の間で分配し、有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を濃縮し、高真空乾燥させて粗生成物5-ブromo-*N*-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XCIV)(435mg、1.52mmol、収率100.6%)を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₁₀H₁₂BrFN₄の実測値 *m/z* 287.0 (⁷⁹BrM+H)。

【0361】

工程2~3

6-ブromo-1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン(XV)(100mg、0.370mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(100mg、0.400mmol)、KOAc(110mg、1.1mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(100mg、0.020mmol)の混合物をモノグリム(1.5mL)に取り込み、混合物をN₂で2分間掃流し、バイアルを密封し、95°Cに終夜加熱した。LCMSは反応の完了およびボロン酸の形成を示した。

【0362】

混合物に5-ブromo-*N*-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XCIV)(70mg、0.240mmol)、Pd(dppf)Cl₂(100mg、0.020mmol)、および2*N* K₃PO₄溶液(0.37mL、0.750mmol)を加え、N₂で2分間掃流し、混合物を95°Cに5時間加熱した。有機層を分離し、シリカゲルに吸収させ、ISCO(0→6% 7*N* NH₃

MeOH/CHCl₃)で精製した。純粋な画分を一緒にし、ジエチルエーテルでトリチュレートし、超音波処理し、固体を濾取して5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(642)(37mg、0.092mmol、収率37.6%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

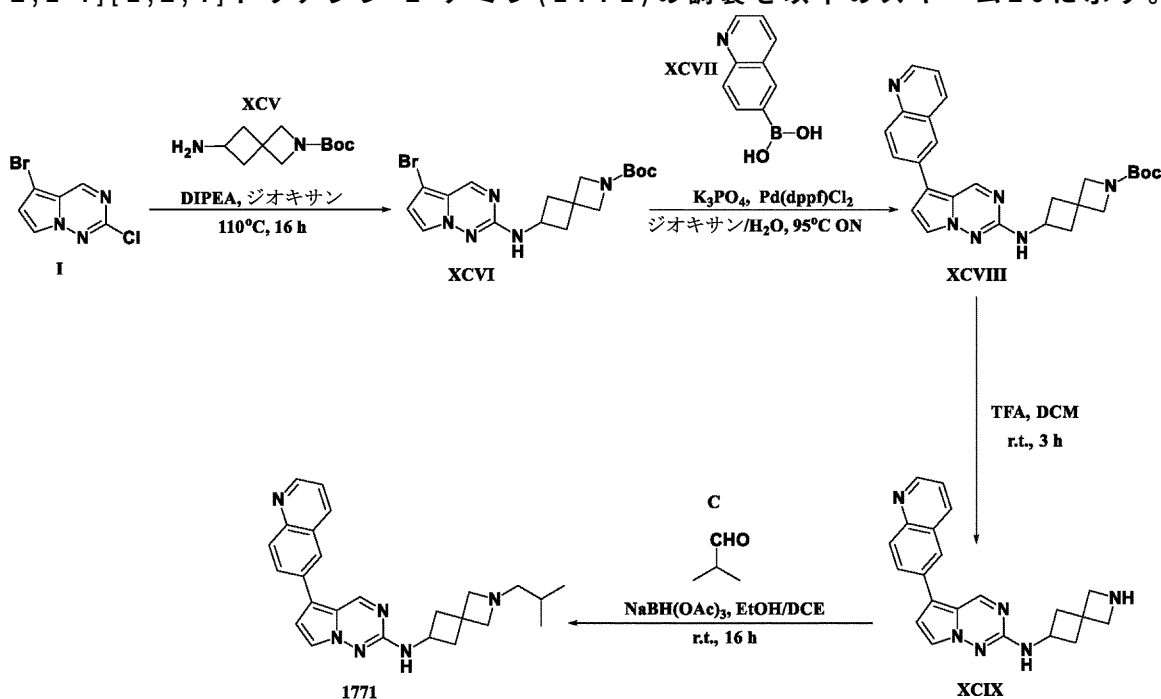
1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.63 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.30, 6.43 Hz), 4.91 (2 H, td, *J*=15.88, 3.01 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.40, 3.20 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.03 (1 H, t, *J*=6.43 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.25 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.67 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀F₃N₇ *m/z* 404.2 (M+1).

10

【0363】

実施例5

N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1771)の調製を以下のスキーム20に示す。



20

30

スキーム 20

【0364】

工程1

DIPEA(0.79mL、4.52mmol)、5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(350mg、1.51mmol)、およびtert-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(XCV)(480mg、2.26mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)中混合物を110°Cに16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をDCM/水の間で分配し、有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を濃縮し、高真空乾燥させて粗生成物tert-ブチル 6-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(XCVI)(630mg、1.54mmol、収率102.5%)を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。ESIMS C₁₇H₂₂BrN₅O₂の実測値*m/z* 352.1 (M+H-^tBu)。

【0365】

40

50

工程2

tert-ブチル 6-((5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(XCVI)(620mg、1.51mmol)、2N K₃PO₄水溶液(4.44mL、8.88mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(60g、0.080mmol)の混合物を1,4-ジオキサン(8mL)に取り込み、キノリン-6-ボロン酸(XCVII)(520mg、3.01mmol)を加えた。反応混合物をN₂ガスで5分間掃流し、バイアルを密封し、95℃で終夜加熱した。溶媒を飽和NaHCO₃水溶液に加え、固体を濾取し、粗生成物をISCO(4% 7N NH₃ MeOH/CHCl₃)で精製してtert-ブチル 6-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(XCVIII)(588mg、1.29mmol、収率85.5%)を黄色固体として生成した。ESIMS C₂₆H₂₈N₆O₂の実測値m/z 457.3 (M+H)。

10

【0366】

工程3

tert-ブチル 6-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(XCVIII)(590mg、1.29mmol)のDCM(10mL)中攪拌溶液にTFA(3.8mL、49.3mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、2N NH₃ MeOH溶液で塩基性化し、カラムクロマトグラフィー(0→8% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)で精製して5-(キノリン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XCIX)(410mg、1.15mmol、収率89.3%)を黄色固体として得た。ESIMS C₂₁H₂₀N₆の実測値m/z 357.2 (M+H)。

20

【0367】

工程4

5-(キノリン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(XCIX)(100mg、0.280mmol)のDCE(1mL)およびEtOH(0.125mL)中攪拌溶液にイソブチルアルデヒド(C)(0.26mL、2.81mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、NaBH(OAc)₃(150mg、0.700mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃水溶液で反応停止させた。DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濃縮した。カラムクロマトグラフィー(100% CHCl₃→6% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)で精製して5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1771)(20mg、0.048mmol、収率18.2%)を褐色固体として得た。

30

¹H NMR (499

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.71 (2 H, m), 1.71 - 1.80 (2 H, m), 1.80 - 1.88 (2 H, m), 1.95 (2 H, br dd, *J*=9.03, 4.65 Hz), 3.65 - 3.77 (1 H, m), 4.57 - 4.65 (1 H, m), 7.02 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 - 7.76 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₉H₁₈F₃N₇O *m/z* 418.2 (M+1).

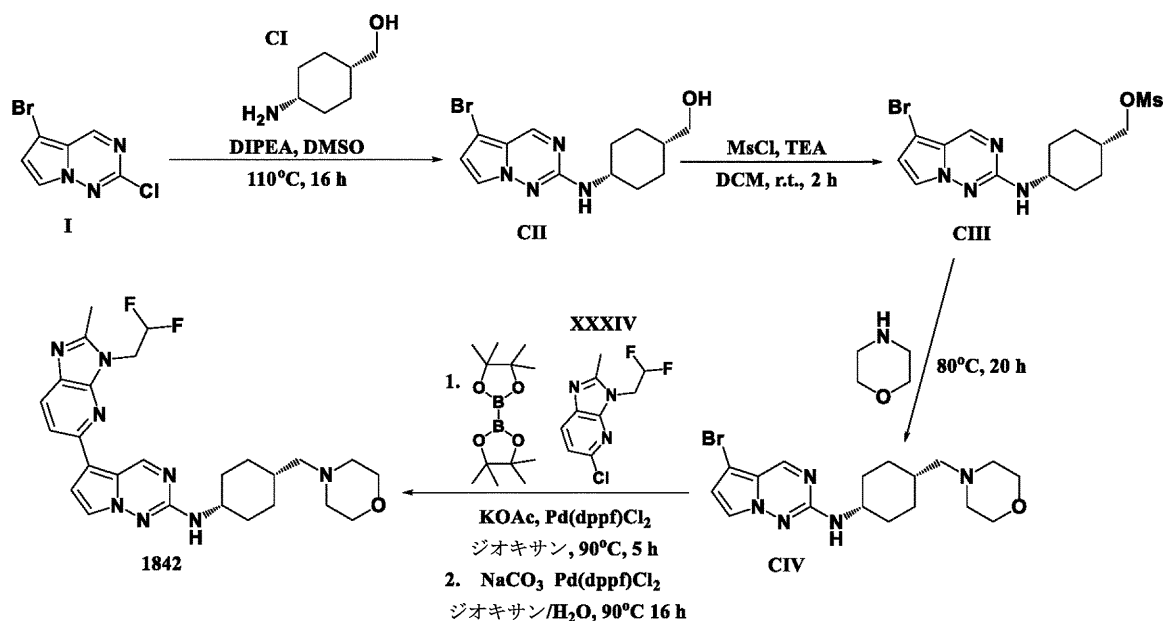
40

【0368】

実施例6

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(モルホリノメチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1842)の調製を以下のスキーム21に示す。

50



10

20

【0369】

工程 1

5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(200mg、0.860mmol)、(cis-4-アミノシクロヘキシル)メタノールHCl塩(CI)(Combi-Blocks Inc.より市販)(215mg、1.3mmol)、およびDIPEA(0.44mL、2.53mmol)のDMSO(1mL)中混合物を110°Cに16時間加熱した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→100% EtOAc/ヘキサン)で精製して(cis-4-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール(CII)(203.9mg、0.627mmol、収率72.9%)を黄褐色固体として生成した。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 - 1.51 (5 H, m), 1.53 - 1.60 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 3.30 (2 H, t, *J*=5.75 Hz), 3.70 - 3.80 (1 H, m), 4.37 (1 H, t, *J*=5.34 Hz), 6.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.69 (1 H, s); ESIMS found for C₁₃H₁₇BrN₄O *m/z* 325.0 (M+H).

30

【0370】

工程 2

(cis-4-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール(CII)(180mg、0.550mmol)のDCM(4mL)溶液に0°CでMsCl(43μL、0.560mmol)およびTEA(231μL、1.66mmol)を加えた。反応液を室温に昇温させ、2時間攪拌した。反応液をCelite(登録商標)上で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→100% EtOAc/ヘキサン)で精製して((cis-4-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル メタンスルホネート(CIII)(182mg、0.451mmol、収率81.5%)を帯黄白色固体として生成した。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 (4 H, q, *J*=5.75 Hz), 1.56 - 1.64 (2 H, m), 1.77 (2 H, br dd, *J*=12.73, 5.06 Hz), 1.80 - 1.86 (1 H, m), 3.17 (3 H, s), 3.75 - 3.85 (1 H, m), 4.10 (2 H, d, *J*=7.12 Hz), 6.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 6.87 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.63 - 7.70 (1 H, m), 8.71 (1 H, s); ESIMS found for C₁₄H₁₉BrN₄O₃S *m/z* 403.1 (M+H).

40

50

【0371】

工程3

((cis-4-((5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メチル)メタンスルホネート(CIII)(60mg、0.150mmol)のモルホリン(1mL、11.59mmol)溶液を80℃に20時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→5% MeOH/CHCl₃)で精製して5-ブロモ-N-(cis-4-(モルホリノメチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CIV)(73mg、0.185mmol、収率124.4%)を帯黄白色固体として生成した。ESIMS C₁₇H₂₄BrN₅Oの実測値 m/z 394.1 (M+H)。

【0372】

工程4～5

5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXIV)(50mg、0.220mmol)、Pd(dppf)Cl₂(17mg、0.020mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(82mg、0.320mmol)、およびKOAc(63mg、0.640mmol)をジオキサン(4mL)に懸濁させた。反応液をN₂で脱気した後、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、5-ブロモ-N-(cis-4-(モルホリノメチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CIV)(73mg、0.190mmol)、Na₂CO₃水溶液(0.69mL、0.650mmol)、Pd(dppf)Cl₂(17mg、0.020mmol)、およびモノグライム(4mL)を加えた。反応液を90℃に16時間加熱した。反応液をCelite(登録商標)上で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→50% MeOH/CHCl₃)で精製して5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(モルホリノメチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1842)(38mg、0.074mmol、収率34.5%)を明褐色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 - 1.56 (4

H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.65 - 1.76 (3 H, m), 2.18 (2 H, br d, $J=7.12$ Hz), 2.32 (4 H, br s), 2.61 (3 H, s), 3.57 (4 H, br t, $J=4.24$ Hz), 3.76 - 3.85 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=15.81, 2.33$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.67 (1 H, d, $J=7.39$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₃₂F₂N₈O m/z 511.3 (M+1).

【0373】

実施例7

アゼチジン-1-イル(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノン(1896)の調製を以下のスキーム22に示す。

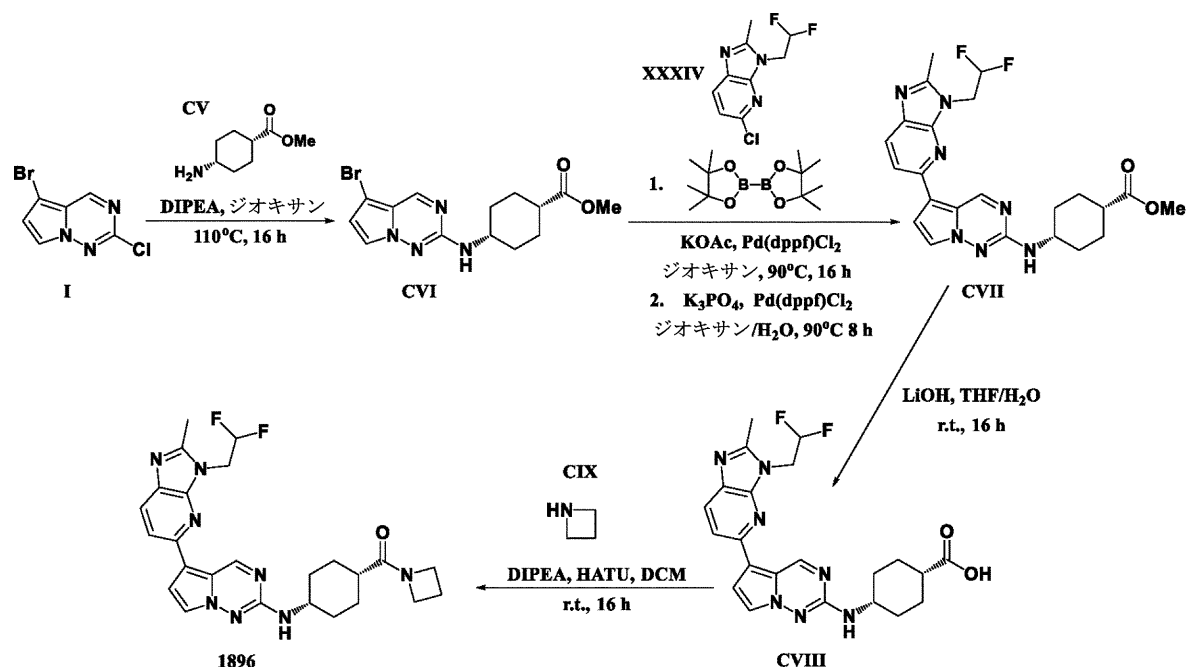
10

20

30

40

50



スキーム 22

10

20

【 0 3 7 4 】

工程 1

DIPEA(1.35mL、7.75mmol)、5-ブロモ-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(600mg、2.58mmol)、およびメチル 4-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート(CV)(Combi-Blocks Inc.より市販)(490mg、3.1mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中混合物を110℃に16時間加熱した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→2% MeOH/CHCl₃)(シリカゲル12g)で精製してメチル 4-[(5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-カルボキシレート(CVI)(729mg、2.064mmol、収率80.0%)を明褐色粘稠固体として得た。ESIMS C₁₄H₁₇BrN₄O₂の実測値m/z 353.1 (M-^tBu+H)。

30

【 0 3 7 5 】

工程 2～3

マイクロ波バイアルに5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXIV)(720mg、3.1mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.05g、4.13mmol)、KOAc(0.91g、9.29mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(0.13g、0.15mmol)の1,4-ジオキサン(15mL)溶液を加えた。反応混合物を90℃に16時間加熱した後、メチル 4-[(5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-カルボキシレート(CVI)(730mg、2.06mmol)、2N K₃PO₄水溶液(3.3mL、6.6mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(130mg、0.15mmol)を加えた。反応液を90℃でさらに8時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→8% MeOH/CHCl₃)(シリカゲル24g)で精製してメチル 4-[[5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]アミノ]シクロヘキサン-1-カルボキシレート(CVII)(765mg、1.629mmol、収率78.9%)を琥珀色粘稠固体として得た。ESIMS C₂₃H₂₅F₂N₇O₂の実測値m/z 470.2 (M+H)。

40

【 0 3 7 6 】

工程 4

水(3mL)およびTHF(12mL)の混合物にメチル 4-[[5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]アミノ]シクロヘキサン-1-カルボキシレート(CVII)(729mg、1.55mmol)、続いてLiOH(1.4mL、2.8mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。濃HCl(2.9mL、2.9

50

mmol)を加えて反応液を中和した。反応混合物をストリッピングし、Celite(登録商標)上で蒸発させ、試料を逆相C18シリカゲル(0→20% MeCN/水(0.1%ギ酸を含む))で精製した。化合物を含む画分を凍結乾燥させて(-78℃で凍結させて)、4-[[5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]アミノ]シクロヘキサン-1-カルボン酸(CVIII)(450mg、0.988mmol、収率63.6%)を橙褐色固体として生成した。ESIMS $C_{22}H_{23}F_2N_7O_2$ の実測値 m/z 456.2 (M+H)。

【0377】

工程5

4-[[5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]アミノ]シクロヘキサン-1-カルボン酸(CVIII)(50mg、0.1mmol)のDCM(1mL)中攪拌溶液にDIPEA(0.07mL、0.4mmol)およびHATU(60mg、0.15mmol)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。次にアゼチジン塩酸塩(CIX)(20mg、0.2mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→8% 7N NH_3 MeOH溶液/クロロホルム)(シリカゲル8g)で精製してアゼチジン-1-イル(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノン(1896)(7mg、0.014mmol、収率14.3%)を黄色固体として得た。

^1H

NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 - 1.50 (2 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.73 - 1.83 (2 H, m), 1.92 (2 H, dt, $J=6.64$, 3.39 Hz), 2.13 - 2.22 (2 H, m), 2.31 (1 H, tt, $J=8.62$, 4.11 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.75 - 3.80 (1 H, m), 3.82 (2 H, t, $J=7.67$ Hz), 4.15 (2 H, t, $J=7.53$ Hz), 4.83 (2 H, td, $J=15.95$, 2.60 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.77 (1 H, d, $J=6.30$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $C_{23}H_{26}F_2N_8O$ m/z 495.3 (M+1).

【0378】

実施例8

1-(7-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン(1899)の調製を以下のスキーム23に示す。

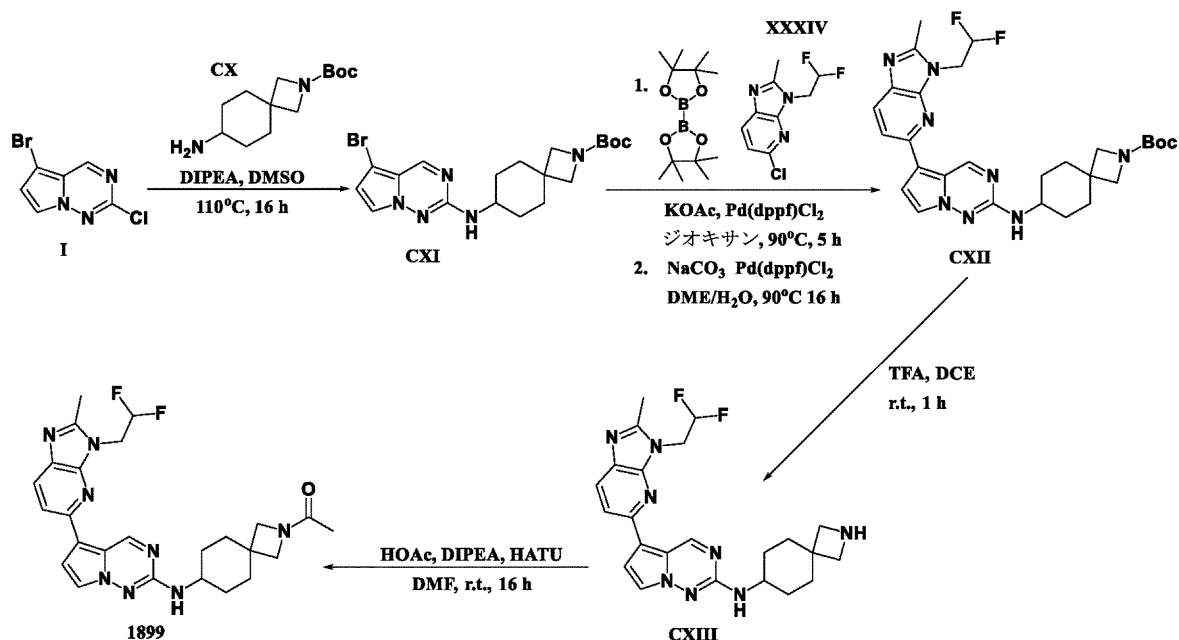
10

20

30

40

50



スキーム 23

10

20

【0379】

工程1

5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(200mg、0.860mmol)、tert-ブチル 7-アミノ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(CX)(A2B Chem LLCより市販)(311.9mg、1.3mmol)、およびDIPEA(0.44mL、2.53mmol)のDMSO(1mL)中混合物を 110°C に16時間加熱した。反応混合物を高真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→100% EtOAc/ヘキサン)で精製してtert-ブチル 7-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(CXI)(2.185mg、0.501mmol、収率58.2%)を黄褐色固体として生成した。ESIMS $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}_2$ の実測値 m/z 380.1 ($\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}$)。

30

【0380】

工程2～3

5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXVI)(100mg、0.430mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35mg、0.040mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(164mg、0.650mmol)、およびKOAc(127mg、1.29mmol)をジオキサン(4mL)に懸濁させた。反応液を N_2 で脱気した後、 90°C で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、tert-ブチル 7-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(CXI)(124mg、0.280mmol)、 Na_2CO_3 水溶液(1.3mL、1.3mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35mg、0.040mmol)、およびDME(4mL)を加えた。反応液を 90°C に16時間加熱した。反応液をCelite(登録商標)上で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→50% MeOH/ CHCl_3)で精製してtert-ブチル 7-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(CXII)(133mg、0.241mmol、収率55.7%)を黄色固体として得た。ESIMS $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$ の実測値 m/z 553.3 ($\text{M}+\text{H}$)。

40

【0381】

工程4

TFA(1mL、12.98mmol)のDCE(4mL)溶液にtert-ブチル 7-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリ

50

アジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(CXII)(133mg、0.240mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→10% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)で精製して5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXIII)(112mg、0.248mmol、収率102.8%)を明黄色固体として生成した。ESIMS C₂₃H₂₆F₂N₈の実測値 m/z 453.2 (M+H)。

【0382】

工程5

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXIII)(55mg、0.120mmol)のDMF(1.2mL)溶液にHOAc(8μL、0.140mmol)、続いてHATU(60mg、0.160mmol)およびDIPEA(64μL、0.370mmol)を加えた。溶液を室温で16時間攪拌した。水(40mL)を加え、溶液をEtOAcで抽出した。反応液をCelite(登録商標)上で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→100% EtOAc/ヘキサン)で精製した。NMRによれば化合物はまだ純粋ではなかった。粗生成物をDCMに溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0→100% EtOAc/ヘキサン)を使用して再精製して1-(7-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン(1899)(33mg、0.067mmol、収率54.9%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 - 1.41 (2

H, m), 1.50 - 1.62 (2 H, m), 1.73 - 1.79 (3 H, m), 1.88 (4 H, br d, $J=10.13$ Hz), 2.60 (3 H, s), 3.45 - 3.55 (2 H, m), 3.55 - 3.66 (1 H, m), 3.70 - 3.85 (2 H, m), 4.77 - 4.90 (2 H, m), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.74 (1 H, dd, $J=12.05, 7.94$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, t, $J=3.01$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₈F₂N₈O m/z 495.25 (M+1).

【0383】

実施例9

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1909)の調製を以下のスキーム24に示す。

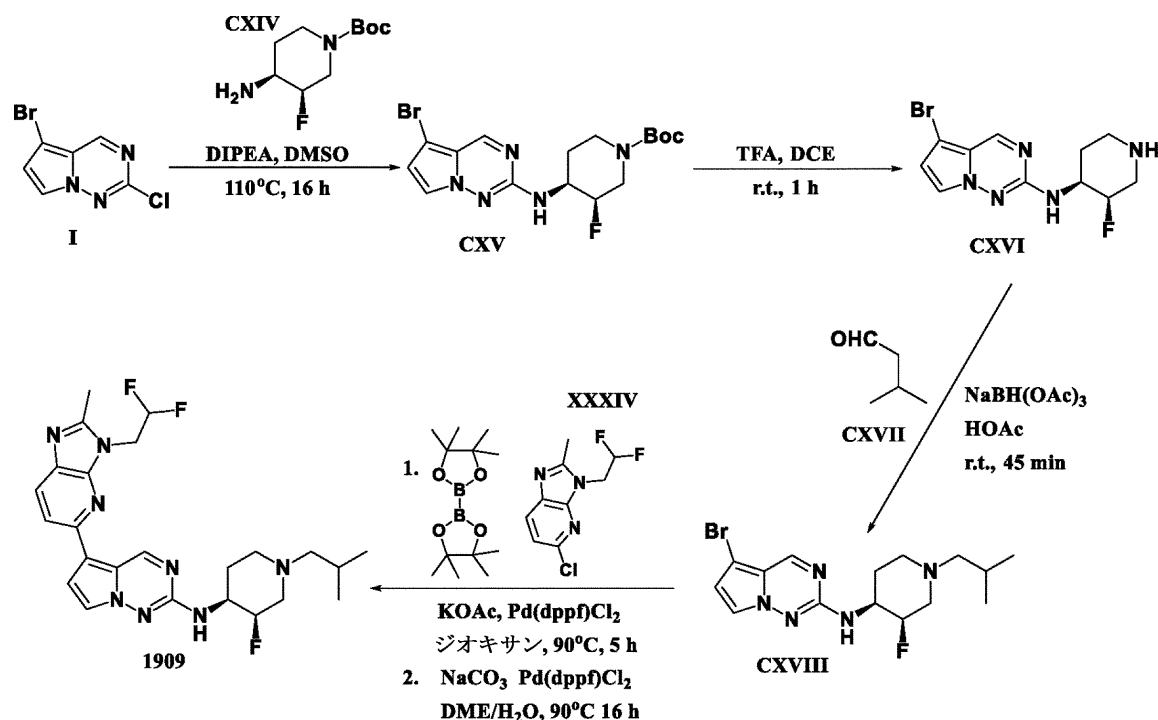
10

20

30

40

50



スキーム 24

10

20

【0384】

工程1

5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(200mg、0.860mmol)およびtert-ブチル (3R,4S)-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(CXIV)(Sunshine Chemlab, Inc.より市販)(282mg、1.29mmol)のDMSO(1mL)溶液にDIPEA(450μL、2.58mmol)を加えた。反応液を120℃で16時間攪拌した。次に反応混合物を水およびEtOAcに加え、有機層を分離した。水層をEtOAc(x3)で抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮して粗生成物tert-ブチル (3R,4S)-4-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(CXV)(457mg、1.103mmol、収率128%)を綿毛状褐色固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。ESIMS C₁₆H₂₁BrFN₅O₂の実測値m/z 358.1 (M-^tBu+H)。

30

【0385】

工程2

tert-ブチル (3R,4S)-4-((5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(CXV)(356mg、0.860mmol)のDCE(2.7mL)溶液にTFA(300μL、3.89mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を送風乾燥させ、過剰のTFAを高真空除去して粗中間体5-ブromo-N-((3R,4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXVI)(270mg、0.859mmol、収率100%)を褐色半固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。ESIMS C₁₁H₁₃BrFN₅の実測値m/z 314.0 (M+H)。

40

【0386】

工程3

5-ブromo-N-((3R,4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXVI)(135mg、0.430mmol)のMeOH(3mL)溶液にHOAc(50μL、0.870mmol)およびイソブチルアルデヒド(CXVII)(78μL、0.850mmol)を加えた。反応液を室温で20分間攪拌した。NaBH(OAc)₃(228mg、1.08mmol)を加え、反応液を10分間攪拌した。LCMSは変換が部分的であったことを示し、したがって、LCMSに

50

よって完了が確認されるまで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (228 mg、1.08 mmol) を5分間隔で加えた(3回の添加)。反応液をCelite(登録商標)上で蒸発させ、逆相クロマトグラフィー(0→20% MeCN/0.1%ギ酸 H_2O 溶液)で精製して5-ブromo-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXVIII) (33 mg、0.089 mmol、収率20.7%)を褐色半固体として得た。ESIMS $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrFN}_5$ の実測値 m/z 370.1 (M+H)。

【0387】

工程4

5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXIV) (1 g、4.32 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.75 g、6.89 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (176 mg、0.220 mmol)、および KOAc (1.28 g、13.04 mmol) を乾燥DMF (30 mL) に溶解させ、反応液を超音波処理し、Arで5分間脱気した。反応液を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮して黒色固体を得た。粗生成物をC18Aq逆相カラムクロマトグラフィー(0→11% MeCN/0.1%ギ酸 H_2O 溶液)で精製した。適切な画分を収集し、高真空蒸発させて(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ボロン酸(CXIX) (543 mg、2.253 mmol、収率52.2%)を綿毛状黄色固体として生成し、これを-20℃で保存した。ESIMS $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ の実測値 m/z 242.1 (M+H)。

【0388】

工程5

5-ブromo-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXVIII) (32 mg、0.090 mmol)、(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ボロン酸(CXIX) (31 mg、0.130 mmol)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3 mg、0 mmol) のジオキサン(1.5 mL)懸濁液に Na_2CO_3 水溶液(274 μL 、0.260 mmol)を加えた。反応液を超音波処理し、Arで5分間脱気した後、100℃に16時間加熱した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(0→10% 7.0 M NH_3 MeOH溶液/ CHCl_3)で精製した。化合物を逆相クロマトグラフィー(0→17% MeCN/0.1%ギ酸 H_2O 溶液)でさらに精製した。適切な画分を収集し、飽和 NaHCO_3 水溶液に加え、DCM(x3)で抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、減圧濃縮して5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1909) (15 mg、0.031 mmol、収率35.7%)を黄色固体として得た。

^1H NMR (500

MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.86 (6 H, br d, $J=6.31$ Hz), 1.66 - 1.82 (2 H, m), 1.88 - 1.99 (1 H, m), 2.00 - 2.11 (3 H, m), 2.12 - 2.27 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.80 - 2.91 (1 H, m), 3.05 - 3.17 (1 H, m), 3.73 - 3.92 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, $J=15.85$, 2.61 Hz), 4.94 (1 H, br s), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.86 (1 H, br d, $J=7.68$ Hz), 7.26 (1 H, d, $J=2.47$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=2.47$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 7.96 (1 H, d, $J=8.51$ Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_8$ m/z 487.3 (M+1).

【0389】

実施例10

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1944)の調製を以下のスキーム25に示す。

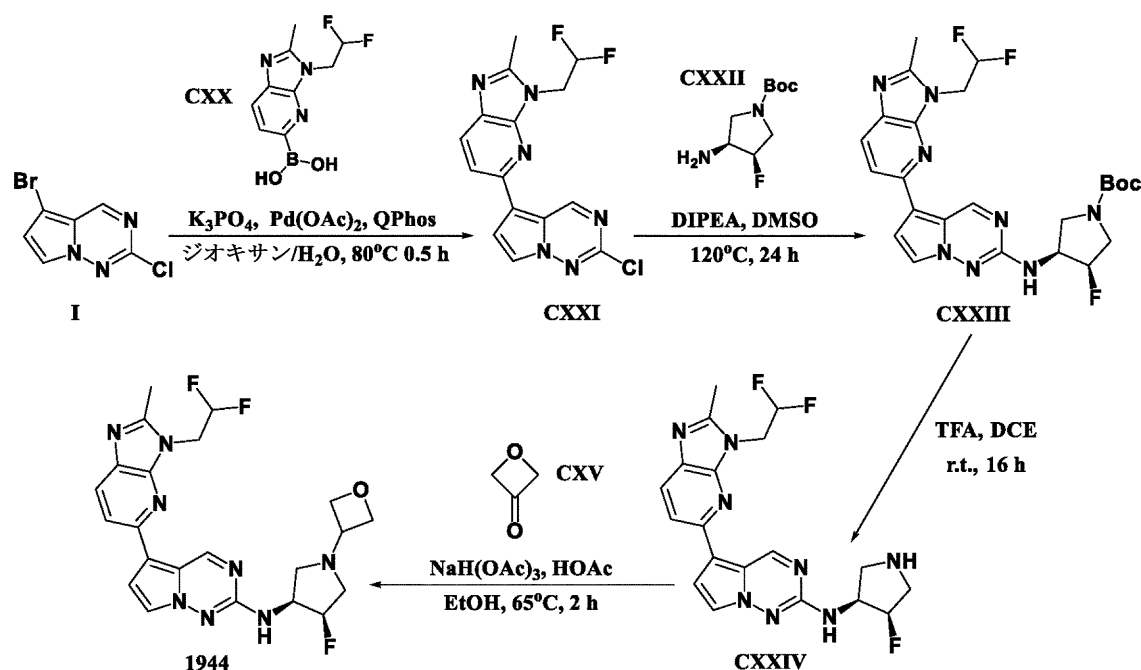
10

20

30

40

50



スキーム 25

10

20

【0390】

工程1

5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(1.5g、6.45mmol)、[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ボロン酸(CXX)(1.63g、6.78mmol)、Pd(OAc)₂(45mg、0.2mmol)、およびQPhos(270mg、0.38mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(35mL)に溶解させ、Arで5分間掃流した。2N K₃PO₄水溶液(6.45mL、12.9mmol)を加え、反応液をArでさらに2分間掃流した。次に反応液を80°Cに30分間加熱した。反応混合物にDCMおよび飽和NH₄Cl水溶液を加え、有機層を分離した。水層をDCM(x3)で抽出し、一緒にした有機層を乾燥させ(無水MgSO₄)、減圧濃縮して橙色固体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0→100% EtOAc/ヘキサン)、続いて(0→6% 7.0M NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)で精製した。適切な画分を一緒にし、減圧濃縮して橙色固体を得た。固体をMeOHでトリチュレートし、濾過し、MeOHで洗浄した。生成物5-(2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(1.79g、5.133mmol、収率79.5%)を黄色固体として収集した。濾液を減圧濃縮してさらなる5-(2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(CXXI)(481mg、1.379mmol、収率21.4%)を橙色固体(純度60%)として得て、さらに精製せずに使用した。ESIMS C₁₅H₁₁ClF₂N₆の実測値m/z 349.1 (M+H)。

30

【0391】

40

工程2

5-(2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(CXXI)(150mg、0.43mmol)およびtert-ブチル(3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(CXXII)(114mg、0.56mmol)をDMSO(1mL)に溶解させ、DIPEA(150μL、0.86mmol)を加え、反応液を120°Cで24時間攪拌した。反応混合物を水およびEtOAcに加え、有機層を分離した。水層をEtOAc(x3)で抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(無水MgSO₄)、減圧濃縮して粗生成物tert-ブチル(3S,4R)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(CXXIII)(222mg、0.430mmol

50

、収率99.9%)(定量的収率と仮定)を褐色半固体物として得て、これをさらに精製せずに使用した。ESIMS $C_{24}H_{27}F_3N_8O_2$ の実測値 m/z 517.3 ($M+H$)。

【0392】

工程3

tert-ブチル (3*S*,4*R*)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(CXXIII)(222mg、0.43mmol)をDCE(4.5mL)に溶解させ、反応液を0℃に冷却した。TFA(0.50mL)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0→2% 7.0M NH_3 MeOH溶液/ $CHCl_3$)で精製して5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-フルオロピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXXIV)(138mg、0.331mmol、収率77.1%)を黄色半固体として得た。ESIMS $C_{19}H_{19}F_3N_8$ の実測値 m/z 417.2 ($M+H$)。

10

【0393】

工程4

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-フルオロピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(CXXIV)(138mg、0.33mmol)のEtOH(3mL)溶液中にHOAc(95μL、1.66mmol)およびオキセタン-3-オン(CXXV)(97μL、1.66mmol)を加えた。反応液を室温で10分間攪拌した。NaH(OAc)₂(105mg、0.5mmol)を加え、反応液を室温でさらに20分間攪拌した。LCMSは副生成物の形成を示し、したがって、反応液を65℃に30分間加熱した。LCMSはさらなる変換を示した。さらなるオキセタン-3-オン(CXXV)(97μL、1.66mmol)およびHOAc(95μL、1.66mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。NaH(OAc)₂(105mg、0.5mmol)を加え、65℃で1時間攪拌した。これ以上の変換が観察されなくなるまで(約90%)、したがって反応が停止するまで、引き続き試薬を数回加えた。反応混合物をCelite(登録商標)に吸着させ、カラムクロマトグラフィー(0→6% 7.0M NH_3 MeOH溶液/ $CHCl_3$)で精製した。生成物をHPLC(0→35% MeCN/ H_2O (0.1%ギ酸を含む))でさらに精製した。適切な画分を収集し、飽和NaHCO₃水溶液で中和し、DCM(x2)で抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ(無水MgSO₄)、減圧濃縮して5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-*N*-((3*S*,4*R*)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1944)(80mg、0.169mmol、収率51.1%)を黄色固体として得た。

20

30

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 2.61 (3 H, s), 2.71 (1 H, t, $J=9.17$ Hz), 2.80 (1 H, dd, $J=28.50, 11.20$ Hz), 3.04 (1 H, t, $J=8.21$ Hz), 3.17 (1 H, ddd, $J=33.45, 12.05, 4.40$ Hz), 3.80 (1 H, quin, $J=6.16$ Hz), 4.23 - 4.40 (1 H, m), 4.48 (2 H, t, $J=5.89$ Hz), 4.60 (2 H, t, $J=6.57$ Hz), 4.84 (2 H, td, $J=16.02, 2.74$ Hz), 5.26 (1 H, dt, $J=56.25, 3.55$ Hz), 6.56 (1 H, tt, $J=54.50, 3.00$ Hz), 7.06 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.28 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.96 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for $C_{22}H_{23}F_3N_8O$ m/z 473.3 ($M+1$).

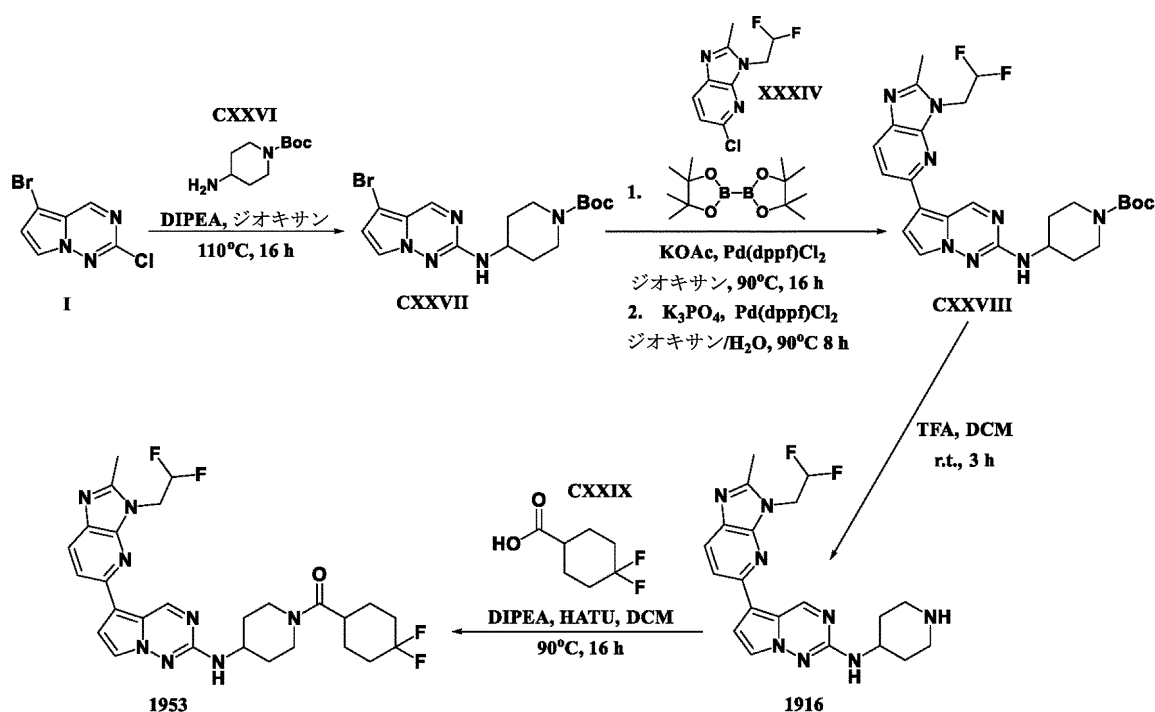
40

【0394】

実施例11

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-*N*-((ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1916)および(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン(1953)の調製を以下のスキーム26に示す。

50



スキーム 26

【0395】

工程 1

DIPEA(1.6mL、9.19mmol)、5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(530mg、2.26mmol)、および4-アミノ-1-Boc-ピペリジン(CXXVI)(Combi-Blocks Inc.より市販)(540mg、2.71mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中混合物を110°Cに16時間加熱した。反応液を濃縮し、DCMに溶解させ、水、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してtert-ブチル 4-[(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(CXXVII)(940mg、2.372mmol、収率105.0%)を明褐色粘稠固体として生成した。さらに精製せずに次の工程に持ち越した。ESIMS C₁₆H₂₂BrN₅O₂の実測値m/z 396.1 (M+H)。

【0396】

工程 2~3

マイクロ波バイアルに5-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(XXXIV)(350mg、1.51mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(510mg、2.02mmol)、KOAc(450mg、4.54mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(60mg、0.08mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液を加えた。反応混合物を90°Cに16時間加熱した。tert-ブチル 4-[(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(CXXVII)(400mg、1.01mmol)、2N K₃PO₄水溶液(1.6mL、3.2mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(60mg、0.08mmol)を加え、90°Cでさらに8時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→8% MeOH/CHCl₃)(シリカゲル12g)で精製してtert-ブチル 4-[[5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(CXXVIII)(470mg、0.917mmol、収率90.8%)を琥珀色粘稠固体として得た。ESIMS C₂₅H₃₀F₂N₈O₂の実測値m/z 513.3 (M+H)。

【0397】

工程 4

tert-ブチル 4-[[5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレ

ート(CXXVIII)(470mg、0.92mmol)のDCM(5mL)溶液にTFA(0.7mL、9.09mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、NH₄ MeOH溶液(7N)で塩基性化した後、カラムクロマトグラフィー(0→10% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)(シリカゲル12g)で精製して5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1916)(220mg、0.533mmol、収率58.2%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (2 H, qd, *J*=11.59, 3.83 Hz), 1.88 (2 H, br d, *J*=9.86 Hz), 2.51 - 2.55 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 2.96 (2 H, br d, *J*=12.32 Hz), 3.59 - 3.72 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.60 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂F₂N₈ *m/z* 413.2 (M+1).

10

【0398】

工程5

5-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-N-ピペリジン-4-イルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン(1916)(30mg、0.07mmol)のDCM(1mL)溶液にDIPEA(40 μL、0.24mmol)およびHATU(40mg、0.11mmol)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。次に4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸(CXXIX)(10mg、0.09mmol)を加え、反応液を90℃に16時間加熱した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→8% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)(シリカゲル8g)で精製して(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン(1953)(18mg、0.032mmol、収率44.3%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.30 - 1.39 (1 H, m), 1.41 - 1.51 (1 H, m), 1.53 - 1.67 (2 H, m), 1.73 (2 H, br d, *J*=13.14 Hz), 1.81 - 1.92 (1 H, m), 1.92 - 1.98 (2 H, m), 1.98 - 2.12 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.74 - 2.81 (1 H, m), 2.84 (1 H, br t, *J*=11.23 Hz), 3.20 (1 H, br t, *J*=11.91 Hz), 3.82 - 3.94 (1 H, m), 3.99 (1 H, br d, *J*=13.42 Hz), 4.31 (1 H, br d, *J*=12.59 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₇H₃₀F₄N₈O *m/z* 559.3 (M+1).

30

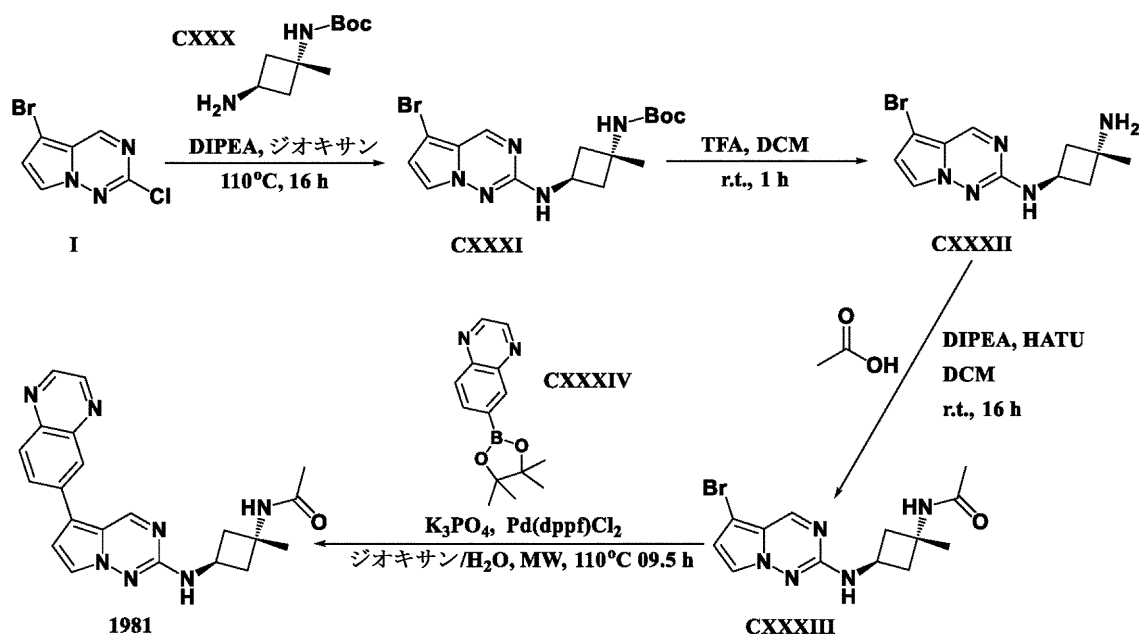
【0399】

実施例12

N-((1*r*,3*r*)-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド(1981)の調製を以下のスキーム27に示す。

40

50



スキーム 27

【0400】

工程 1

5-ブromo-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(I)(Advanced ChemBlocks Inc.より市販)(500mg、2.15mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液を収容するマイクロ波バイアルにDIPEA(1.12mL、6.43mmol)およびtrans-tert-ブチル N-(3-アミノ-1-メチルシクロブチル)カルバメート(CXXX)(PharmaBlock (USA), Inc.より市販)(544mg、2.72mmol)を加えた。反応バイアルをキャップし、110°Cに16時間加熱した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→8% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)(シリカゲル8g)で精製してtert-ブチル N-[3-[(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]-1-メチルシクロブチル]カルバメート(CXXXI)(266mg、0.671mmol、収率31.2%)を明黄色固体として得た。ESIMS C₁₆H₂₂BrN₅O₂の実測値m/z 396.1 (M-^tBu+H)。

【0401】

工程 2

tert-ブチル N-[3-[(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]-1-メチルシクロブチル]カルバメート(CXXXI)(266mg、0.67mmol)のDCM(1mL)中攪拌溶液にTFA(1.6mL、20.77mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、残渣をISCO(0→8% 7N NH₃ MeOH/CHCl₃)で精製した。純粋な画分を収集し、減圧濃縮し、高真空乾燥させて3-N-(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-1-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン(CXXXII)(126mg、0.425mmol、収率63.4%)を濃黄色固体として得た。ESIMS C₁₁H₁₄BrN₅の実測値m/z 296.05 (M+H)。

【0402】

工程 3

HOAc(37 μL、0.65mmol)、HATU(243mg、0.64mmol)のDMF(200 μL)溶液にDIPEA(220 μL、1.26mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌した後、3-N-(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-1-メチルシクロブタン-1,3-ジアミン(CXXXII)(146mg、0.49mmol)のDMF(300 μL)溶液を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(10mL)を加え、溶液をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、濃縮し、シリカゲルに吸収させ、ISCO(0→100% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)で精製した。純粋な画分を濃縮し、高真空乾燥させてN-[3-[(5-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]-1-メチルシクロブチル]アセトアミド(CXXXIII)(130mg、0.384mmol

、収率78.0%)を濃黄色固体として得た。ESIMS $C_{13}H_{16}BrN_5O$ の実測値 m/z 338.1 (M+H)。

【0403】

工程4

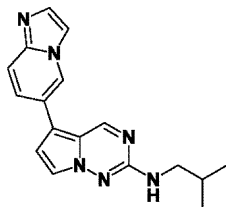
trans-N-[3-[(5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ]-1-メチルシクロブチル]アセトアミド(CXXXIII)(30mg、0.09mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリン(CXXXIV)(AmBeed, Inc.より市販)(27.3mg、0.11mmol)、Pd(dppf)Cl₂(3.7mg、0.0045mmol)、および2N K₃PO₄水溶液(130μL、0.26mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物をN₂ガスで5分間掃流した。混合物を攪拌し、マイクロ波を110℃で30分間照射した。反応混合物を冷却し、有機層を分離し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(0→7% 7N NH₃ MeOH溶液/CHCl₃)(シリカゲル8g)で精製してN-((1*r*,3*r*)-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド(1981)(14mg、0.036mmol、収率40.7%)を黄色固体として得た。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.90 - 2.01 (2 H, m), 2.66 (2 H, ddd, *J*=10.27, 7.94, 2.60 Hz), 4.20 (1 H, sxt, *J*=7.72 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.96 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.92 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₁N₇O m/z 388.2 (M+1).

【0404】

以下の化合物を上記スキーム1～27に記載の手順に従って調製した。

【0405】



2

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン2。

黄色固体(40.14mg、0.131mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.92 (6 H, d, *J*=6.60 Hz), 1.95 (1 H, dquin, *J*=13.49, 6.75, 6.75, 6.75 Hz), 3.03 (2 H, dd, *J*=6.85, 5.99 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.00 (1 H, t, *J*=5.75 Hz), 7.53 - 7.58 (1 H, m), 7.58 (1 H, d, *J*=1.22 Hz), 7.60 - 7.65 (1 H, m), 7.70 (1 H, dd, *J*=2.57, 0.61 Hz), 7.94 (1 H, d, *J*=0.73 Hz), 8.91 (1 H, dd, *J*=1.71, 1.10 Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₈N₆ m/z 307.2 (M+1).

【0406】

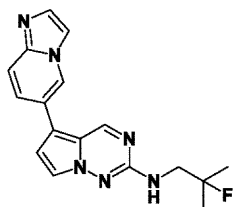
10

20

30

40

50



3

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン3。

淡黄色固体(16 mg、0.049 mmol、収率38.3%)。

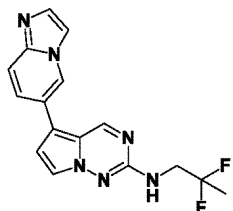
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 3.48 (2 H, dd, *J*=19.16, 6.57 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.05 (1 H, t, *J*=6.43 Hz), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.59 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 7.61 - 7.64 (1 H, m), 7.72 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.89 - 8.96 (1 H, m), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₇FN₆ *m/z* 325.2 (M+1).

10

【0407】

20



4

N-(2,2-ジフルオロプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン4。

黄色固体(9.31 mg、0.028 mmol)。

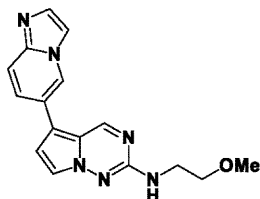
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.66 (3 H, t, *J*=19.01 Hz), 3.72 (2 H, td, *J*=13.75, 6.72 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.33 (1 H, t, *J*=6.66 Hz), 7.55 - 7.66 (2 H, m), 7.59 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, *J*=2.45 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.93 (1 H, s), 9.17 (1 H, s); ESIMS found for C₁₆H₁₄F₂N₆ *m/z* 329.1 (M+1).

30

【0408】

40



9

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン9。

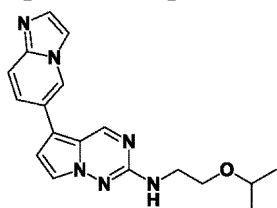
黄色固体(55.95 mg、0.181 mmol)。

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

3.28 (3 H, s), 3.36 - 3.38 (2 H, m), 3.50 - 3.54 (2 H, m), 6.91 (1 H, br t, *J*=5.69 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.54 - 7.65 (2 H, m), 7.58 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, *J*=2.32 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.91 (1 H, s), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₁₆H₁₆N₆O *m/z* 309.1 (M+1).

【 0 4 0 9 】



11

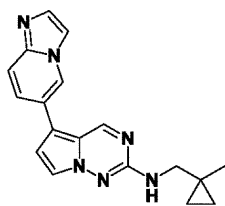
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(2-イソプロポキシエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン11。

黄色固体(30.8 mg、0.092 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.10 (6 H, d, *J*=6.13 Hz), 3.34 - 3.38 (2 H, m), 3.55 (2 H, t, *J*=6.19 Hz), 3.57 - 3.63 (1 H, m), 6.84 (1 H, t, *J*=5.75 Hz), 6.97 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.53 - 7.65 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, *J*=1.00 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀N₆O *m/z* 337.1 (M+1).

【 0 4 1 0 】



12

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン12。

黄色固体(13.6 mg、0.043 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.22 - 0.30 (2 H, m), 0.48 - 0.54 (2 H, m), 1.11 (3 H, s), 3.17 (2 H, d, *J*=5.88 Hz), 6.91 - 6.99 (2 H, m), 7.53 - 7.64 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, *J*=0.88 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₆ *m/z* 319.1 (M+1).

【 0 4 1 1 】

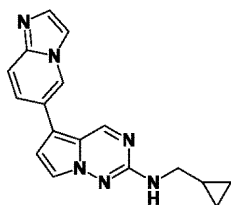
10

20

30

40

50



16

N-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン16。

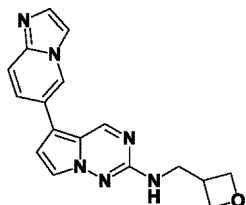
黄色固体(5.16 mg、0.017 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

0.19 - 0.28 (2 H, m), 0.40 - 0.50 (2 H, m), 1.07 - 1.17 (1 H, m), 3.09 (2 H, t, $J=6.24$ Hz), 6.96 (1 H, d, $J=2.57$ Hz), 7.04 (1 H, t, $J=5.81$ Hz), 7.53 - 7.65 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, $J=1.10$ Hz), 7.71 (1 H, dd, $J=2.45, 0.61$ Hz), 7.95 (1 H, s), 8.92 (1 H, dd, $J=1.65, 1.04$ Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6$ m/z 305.3 (M+1).

10

【0412】



20

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン20。

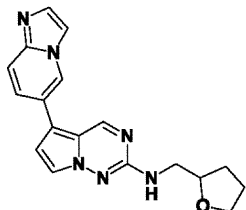
黄色固体(14.48 mg、0.045 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

3.26 (1 H, br s), 3.51 (2 H, br s), 4.36 (2 H, br s), 4.66 (2 H, br s), 6.96 (1 H, br s), 7.16 (1 H, br s), 7.59 (3 H, br d, $J=8.31$ Hz), 7.73 (1 H, br s), 7.94 (1 H, br s), 8.91 (1 H, br s), 9.12 (1 H, br s); ESIMS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ m/z 321.0 (M+1).

30

【0413】



21

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン21。

黄色固体(36.87 mg、0.110 mmol)。

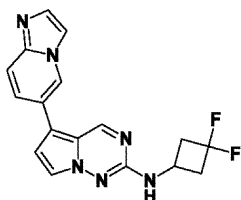
40

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.56 - 1.70 (1 H, m), 1.74 - 1.89 (2 H, m), 1.90 - 2.01 (1 H, m), 3.15 - 3.26 (1 H, m), 3.29 - 3.38 (1 H, m), 3.58 - 3.70 (1 H, m), 3.74 - 3.85 (1 H, m), 4.08 (1 H, quin, *J*=6.36 Hz), 6.92 (1 H, t, *J*=5.99 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.54 - 7.64 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, *J*=0.98 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=2.45 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₆O *m/z* 335.4 (M+1).

【 0 4 1 4 】



23

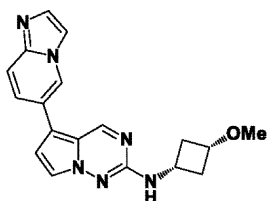
N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン23。

黄色固体(4.61mg、0.014mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

2.57 - 2.77 (2 H, m), 2.91 - 3.07 (2 H, m), 3.99 - 4.13 (1 H, m), 7.00 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.52 - 7.65 (3 H, m), 7.59 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.93 (1 H, s), 9.17 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₄F₂N₆ *m/z* 341.0 (M+1).

【 0 4 1 5 】



26

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン26。

黄色固体(37.9mg、0.113mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.78 - 1.91 (2 H, m), 2.60 - 2.72 (2 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.62 (1 H, quin, *J*=7.09 Hz), 3.78 (1 H, sxt, *J*=7.85 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=2.45 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=7.34 Hz), 7.53 - 7.64 (3 H, m), 7.70 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₆O *m/z* 335.4 (M+1).

【 0 4 1 6 】

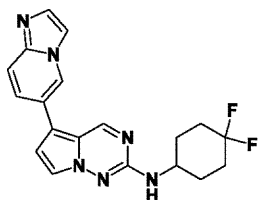
10

20

30

40

50



43

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン43。

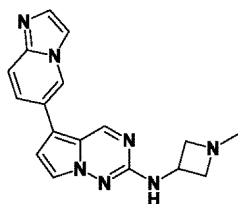
黄色固体(52.2 mg、0.142 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.64 (2 H, q, *J*=11.25 Hz), 1.82 - 2.03 (4 H, m), 2.04 - 2.17 (2 H, m), 3.72 - 3.88 (1 H, m), 6.97 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.02 (1 H, d, *J*=7.58 Hz), 7.54 - 7.65 (2 H, m), 7.59 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, *J*=2.45 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 9.13 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₈F₂N₆ *m/z* 369.1 (M+1).

10

【0417】



64

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン64。

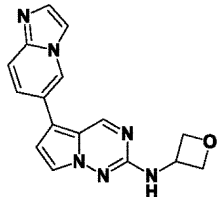
黄色固体(1.93 mg、0.006 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

2.25 (3 H, s), 2.91 (2 H, t, *J*=7.21 Hz), 3.57 - 3.64 (2 H, m), 4.22 (1 H, sxt, *J*=6.80 Hz), 6.97 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.43 (1 H, d, *J*=6.85 Hz), 7.54 - 7.64 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, *J*=0.98 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=2.08 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇ *m/z* 320.0 (M+1).

30

【0418】



65

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(オキセタン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン65。

黄色固体(28.58 mg、0.093 mmol)。

40

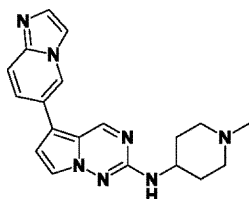
50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

4.55 (2 H, s), 4.74 - 4.85 (3 H, m), 6.99 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.54 - 7.65 (2 H, m), 7.59 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.76 (1 H, br d, $J=5.38$ Hz), 7.94 (1 H, s), 8.93 (1 H, s), 9.17 (1 H, s);

ESIMS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$ m/z 307.2 ($\text{M}+1$).

【 0 4 1 9 】



66

10

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン66。

黄色固体(38.32 mg、0.110 mmol)。

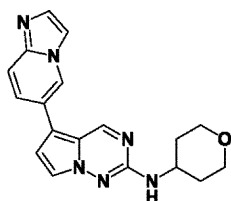
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.53 (2 H, qd, $J=11.59, 3.61$ Hz), 1.86 - 2.00 (4 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.75 (2 H, br d, $J=11.62$ Hz), 3.47 - 3.61 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, $J=7.83$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=2.57$ Hz), 7.53 - 7.64 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, $J=1.10$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=2.08$ Hz), 7.94 (1 H, s), 8.88 - 8.94 (1 H, m), 9.12 (1 H, s);

ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7$ m/z 348.1 ($\text{M}+1$).

20

【 0 4 2 0 】



67

30

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン67。

黄色固体(7.97 mg、0.024 mmol)。

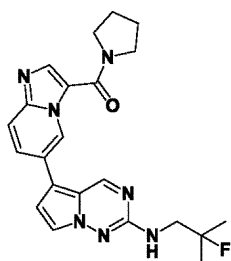
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.46 - 1.63 (2 H, m), 1.91 (2 H, br d, $J=11.13$ Hz), 3.40 (2 H, br t, $J=10.82$ Hz), 3.73 - 3.84 (1 H, m), 3.89 (2 H, br d, $J=11.37$ Hz), 6.91 - 7.01 (2 H, m), 7.54 - 7.66 (3 H, m), 7.71 (1 H, d, $J=2.20$ Hz), 7.95 (1 H, s), 8.91 (1 H, s), 9.13 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ m/z 335.1 ($\text{M}+1$).

40

【 0 4 2 1 】

50



74

(6-(2-((2-フルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン74。

10

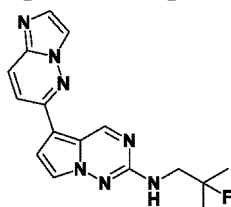
黄色固体(21mg、0.050mmol、収率22.0%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.38 (6 H, d, $J=21.40$ Hz), 1.91 (2 H, br s), 1.95 (2 H, br s), 3.49 (2 H, dd, $J=19.16$, 6.30 Hz), 3.58 (2 H, br s), 3.81 (2 H, br s), 6.99 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.08 (1 H, t, $J=6.43$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.77 - 7.86 (2 H, m), 8.22 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 9.65 (1 H, t, $J=1.37$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$ m/z 422.2 (M+1).

20

【0422】



145

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン145。

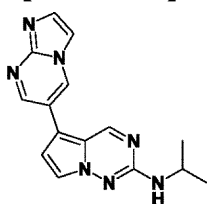
30

明褐色固体(18mg、0.055mmol、収率21.2%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (6 H, d, $J=21.40$ Hz), 3.49 (2 H, dd, $J=19.03$, 6.43 Hz), 7.25 (1 H, t, $J=6.43$ Hz), 7.41 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.73 - 7.78 (3 H, m), 8.13 (1 H, d, $J=9.58$ Hz), 8.35 (1 H, s), 9.58 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_7$ m/z 326.1 (M+1).

【0423】



214

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン214。

40

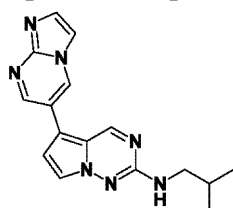
黄色固体(12.01mg、0.041mmol)。

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.19 (6 H, d, $J=6.50$ Hz), 3.82 - 3.97 (1 H, m), 6.84 (1 H, d, $J=7.88$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J=2.63$ Hz), 7.74 (2 H, d, $J=1.50$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=1.13$ Hz), 8.88 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, $J=2.38$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_7$ m/z 294.1 ($\text{M}+1$).

【 0 4 2 4 】



215

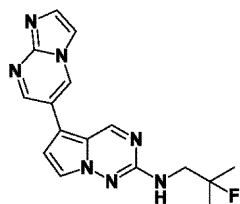
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-イソブチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン215。

黄色固体(25.06 mg、0.082 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

0.92 (6 H, d, $J=6.50$ Hz), 1.95 (1 H, dq, $J=13.30, 6.65, 6.65, 6.65$ Hz), 3.03 (2 H, br t, $J=6.25$ Hz), 7.00 - 7.09 (2 H, m), 7.74 (2 H, br s), 7.89 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7$ m/z 308.0 ($\text{M}+1$).

【 0 4 2 5 】



216

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン216。

黄色固体(102 mg、0.314 mmol、収率20.0%)。

^1H NMR (500 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (6 H, d, $J=21.40$ Hz), 3.48 (2 H, dd, $J=18.94, 6.31$ Hz), 7.09 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.11 (1 H, t, $J=6.45$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=1.37$ Hz), 7.75 - 7.77 (1 H, m), 7.89 (1 H, d, $J=1.37$ Hz), 8.89 (1 H, d, $J=2.47$ Hz), 9.18 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 9.31 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_7$ m/z 326.1 ($\text{M}+1$).

【 0 4 2 6 】

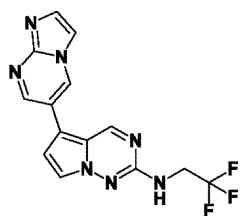
10

20

30

40

50



218

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン218。

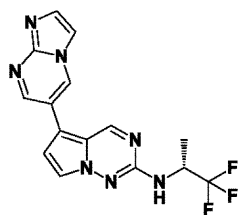
黄色固体(8.99 mg、0.027 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

4.03 - 4.17 (2 H, m), 7.16 (1 H, d, $J=2.63$ Hz), 7.65 (1 H, t, $J=7.00$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=1.25$ Hz), 7.86 (1 H, d, $J=2.63$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=1.25$ Hz), 8.90 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 9.25 (1 H, s), 9.33 (1 H, d, $J=2.63$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_7$ m/z 334.1 ($M+1$).

10

【 0 4 2 7 】



219

(R)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン219。

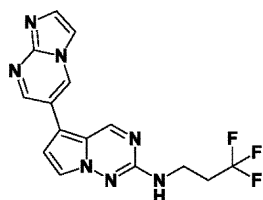
黄色固体(20.91 mg、0.060 mmol)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.37 (3 H, d, $J=7.00$ Hz), 4.66 - 4.82 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.60 (1 H, d, $J=9.13$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=1.13$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=2.63$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=1.25$ Hz), 8.90 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 9.24 (1 H, s), 9.33 (1 H, d, $J=2.50$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_7$ m/z 348.1 ($M+1$).

30

【 0 4 2 8 】



220

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン220。

黄色固体(12.8 mg、0.037 mmol)。

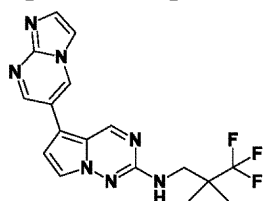
40

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

2.55 - 2.71 (2 H, m), 3.47 (2 H, q, $J=6.70$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J=2.63$ Hz), 7.19 (1 H, t, $J=5.69$ Hz), 7.74 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=0.88$ Hz), 8.89 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 9.18 (1 H, s), 9.31 (1 H, d, $J=2.50$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_7$ m/z 348.0 ($\text{M}+1$).

【 0 4 2 9 】



221

10

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン221。

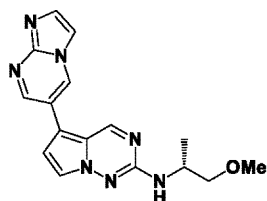
淡黄色固体(29 mg、0.077 mmol、収率26.0%)。

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (6 H, s), 3.48 (2 H, d, $J=6.57$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.13 (1 H, t, $J=6.57$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=1.09$ Hz), 7.78 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=1.09$ Hz), 8.89 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.20 (1 H, s), 9.31 (1 H, d, $J=2.19$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_7$ m/z 376.2 ($\text{M}+1$).

20

【 0 4 3 0 】



223

30

(R)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン223。

黄色固体(28.36 mg、0.088 mmol)。

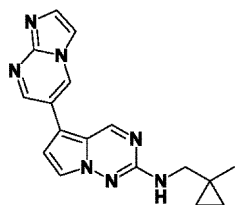
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

1.17 (3 H, d, $J=6.63$ Hz), 3.26 - 3.32 (1 H, m), 3.28 (3 H, s), 3.43 - 3.48 (1 H, m), 3.94 - 4.09 (1 H, m), 6.79 (1 H, d, $J=8.25$ Hz), 7.07 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.74 (1 H, br s), 7.75 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 7.89 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, $J=2.50$ Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, $J=2.38$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}$ m/z 324.0 ($\text{M}+1$).

40

【 0 4 3 1 】

50



225

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン225。

淡黄色固体(43 mg、0.135 mmol、収率37.9%)。

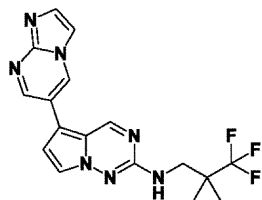
^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0.23 - 0.30 (2 H, m), 0.47 - 0.54 (2 H, m), 1.11 (3 H, s), 3.17 (2 H, d, $J=6.02$ Hz), 7.00 (1 H, t, $J=5.75$ Hz), 7.06 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=1.10$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=1.10$ Hz), 8.88 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7$ m/z 3202. (M+1).

10

【0432】

20



226

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン226。

淡黄色固体(27 mg、0.072 mmol、収率24.2%)。

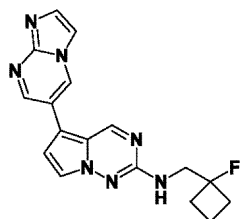
^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0.88 - 0.94 (2 H, m), 0.94 - 1.01 (2 H, m), 3.63 (2 H, d, $J=6.57$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.14 (1 H, t, $J=6.30$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=1.09$ Hz), 7.78 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.89 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 9.19 (1 H, s), 9.31 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_7$ m/z 374.1 (M+1).

30

【0433】

40



227

N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン227。

50

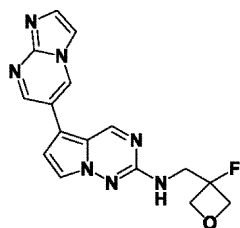
淡黄色固体(30 mg、0.089 mmol、収率26.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.63 (1 H, m), 1.71 - 1.84 (1 H, m), 2.14 - 2.24 (2 H, m), 2.25 - 2.32 (2 H, m), 3.57 - 3.68 (2 H, m), 7.09 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.16 (1 H, t, *J*=6.30 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.19 (1 H, s), 9.31 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₆FN₇ *m/z* 338.2 (M+1).

【 0 4 3 4 】

10



228

N-((3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン228。

20

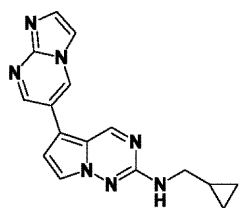
黄色固体(26 mg、0.077 mmol、収率33.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 3.80 (2 H, dd, *J*=19.71, 6.02 Hz), 4.61 - 4.77 (4 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.37 (1 H, t, *J*=6.30 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.80 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.90 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.20 (1 H, s), 9.32 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₆H₁₄FN₇O *m/z* 340.1 (M+1).

30

【 0 4 3 5 】



229

N-(シクロプロピルメチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン229。

40

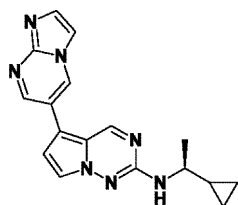
黄色固体(11.82 mg、0.039 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.21 - 0.29 (2 H, m), 0.41 - 0.50 (2 H, m), 1.08 - 1.21 (1 H, m), 3.10 (2 H, t, *J*=6.25 Hz), 7.05 - 7.11 (2 H, m), 7.75 (2 H, dd, *J*=3.56, 1.94 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.13 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.50 Hz); ESIMS found for C₁₆H₁₅N₇ *m/z* 306.1 (M+1).

【 0 4 3 6 】

50



230

(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン230。

黄色固体(28.31mg、0.089mmol)。

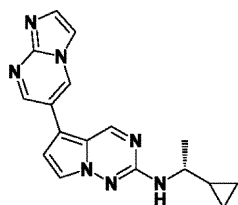
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.15 - 0.24 (1 H, m), 0.31 - 0.51 (3 H, m), 0.97 - 1.09 (1 H, m), 1.24 (3 H, d, *J*=6.63 Hz), 3.35 (1 H, br d, *J*=4.38 Hz), 7.05 (1 H, br d, *J*=3.25 Hz), 7.18 (1 H, d, *J*=2.63 Hz), 7.78 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 8.17 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 8.25 (1 H, d, *J*=2.13 Hz), 9.22 (1 H, s), 9.37 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 9.61 (1 H, d, *J*=2.38 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇ *m/z* 320.2 (M+1).

10

【0437】

20



231

(R)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン231。

黄色固体(21.29mg、0.067mmol)。

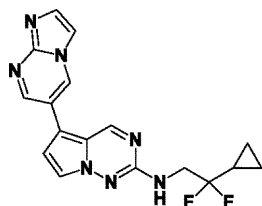
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

0.14 - 0.24 (1 H, m), 0.31 - 0.50 (3 H, m), 0.96 - 1.08 (1 H, m), 1.23 (3 H, d, *J*=6.50 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=8.38 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.50 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇ *m/z* 320.1 (M+1).

30

【0438】

40



232

N-(2-シクロプロピル-2,2-ジフルオロエチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン232。

50

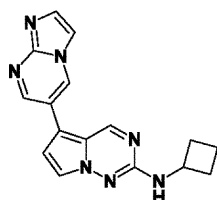
黄色固体 (3 mg、0.008 mmol、収率 4.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.55 - 0.60 (4 H, m), 1.41 - 1.55 (1 H, m), 3.82 (2 H, td, *J*=13.96, 6.57 Hz), 7.12 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.36 (1 H, t, *J*=6.57 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.80 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.21 (1 H, s), 9.32 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₅F₂N₇ *m/z* 356.1 (M+1).

【 0 4 3 9 】

10



235

N-シクロブチル-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 235。

20

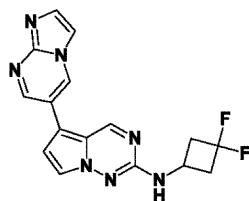
黄色固体 (11.92 mg、0.039 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.60 - 1.76 (2 H, m), 1.92 - 2.06 (2 H, m), 2.22 - 2.35 (2 H, m), 4.18 (1 H, dt, *J*=15.99, 7.96 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.81 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 8.28 - 8.35 (2 H, m), 9.29 (1 H, s), 9.44 (1 H, d, *J*=2.32 Hz), 9.82 (1 H, d, *J*=2.20 Hz); ESIMS found for C₁₆H₁₅N₇ *m/z* 306.2 (M+1).

【 0 4 4 0 】

30



236

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 236。

黄色固体 (10.03 mg、0.029 mmol)。

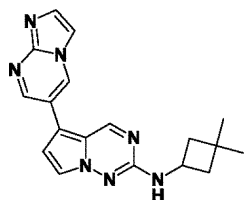
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

40

2.58 - 2.75 (2 H, m), 2.92 - 3.06 (2 H, m), 4.01 - 4.13 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 7.58 (1 H, d, *J*=6.25 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.79 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 7.89 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 9.20 (1 H, s), 9.31 (1 H, d, *J*=2.25 Hz); ESIMS found for C₁₆H₁₃F₂N₇ *m/z* 342.0 (M+1).

【 0 4 4 1 】

50



237

N-(3,3-ジメチルシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン237。

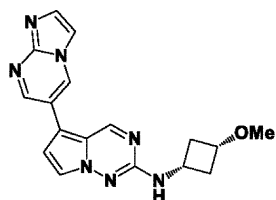
黄色固体(9.7 mg、0.029 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.11 (3 H, s), 1.16 (3 H, s), 1.77 - 1.89 (2 H, m), 2.16 (2 H, ddd, *J*=9.14, 7.92, 2.51 Hz), 4.16 (1 H, dt, *J*=16.11, 8.02 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.69 Hz), 7.83 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 8.27 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 8.32 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 9.26 (1 H, s), 9.43 (1 H, d, *J*=2.32 Hz), 9.76 (1 H, d, *J*=2.20 Hz); ESIMS found for C₁₈H₁₉N₇ *m/z* 334.2 (M+1).

10

【0442】



239

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン239。

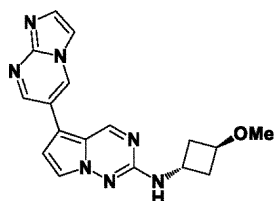
黄色固体(3.11 mg、0.009 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.78 - 1.90 (2 H, m), 2.66 (2 H, dtd, *J*=9.06, 6.66, 6.66, 2.81 Hz), 3.14 (3 H, s), 3.56 - 3.68 (1 H, m), 3.78 (1 H, dq, *J*=15.59, 7.93 Hz), 7.08 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.32 (1 H, d, *J*=7.34 Hz), 7.69 - 7.77 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.34 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.45 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.57 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇O *m/z* 336.1 (M+1).

30

【0443】



240

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン240。

40

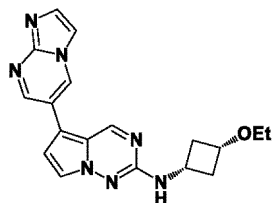
50

黄色固体(9.17 mg、0.027 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

2.18 - 2.34 (4 H, m), 3.16 (3 H, s), 3.98 - 4.03 (1 H, m), 4.15 - 4.25 (1 H, m), 7.17 (1 H, d, *J*=2.63 Hz), 7.47 (1 H, br d, *J*=6.00 Hz), 7.81 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 8.10 - 8.14 (2 H, m), 9.21 (1 H, s), 9.25 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 9.54 (1 H, d, *J*=2.38 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇O *m/z* 336.1 (M+1).

【 0 4 4 4 】



242

10

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン242。

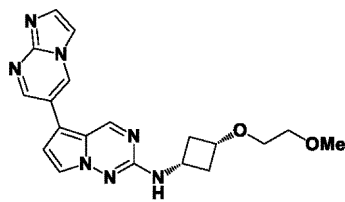
褐色固体(20 mg、0.057 mmol、収率11.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.10 (3 H, t, *J*=6.84 Hz), 1.80 - 1.92 (2 H, m), 2.66 (2 H, dtd, *J*=8.90, 6.78, 6.78, 2.74 Hz), 3.33 - 3.38 (2 H, m), 3.66 - 3.73 (1 H, m), 3.73 - 3.83 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.31 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.72 - 7.75 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.15 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₁₈H₁₉N₇O *m/z* 350.15 (M+1).

20

【 0 4 4 5 】



244

30

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン244。

黄褐色固体(12 mg、0.032 mmol、収率5.4%)。

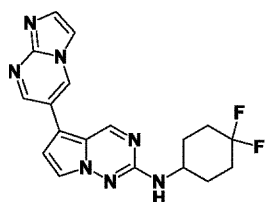
¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 1.82 - 1.93 (2 H, m), 2.62 - 2.71 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.42 (4 H, s), 3.68 - 3.84 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.32 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=4.38 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₇O₂ *m/z* 380.2 (M+1).

40

【 0 4 4 6 】

50



256

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 256。

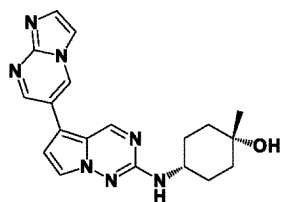
淡黄色固体(67 mg、0.1814 mmol、収率 23.3%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.57 - 1.71 (2 H, m), 1.85 - 2.04 (4 H, m), 2.04 - 2.15 (2 H, m), 3.74 - 3.86 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.08 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.17 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₈H₁₇F₂N₇ *m/z* 370.1 (M+1).

10

【 0 4 4 7 】



258

(1*s*,4*s*)-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 258。

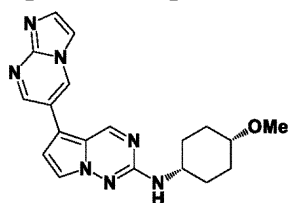
黄色固体(37 mg、0.102 mmol、収率 33.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.12 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J*=13.00, 4.11 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 1.61 - 1.69 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 3.45 - 3.57 (1 H, m), 4.02 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.04 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₇O *m/z* 364.2 (M+1).

30

【 0 4 4 8 】



259

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,

40

50

1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン259。

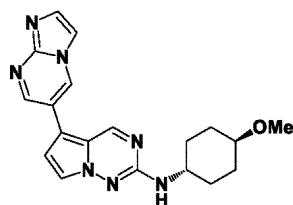
ベージュ色固体(5 mg、0.014 mmol、収率4.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 1.42 - 1.55 (2 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.66 - 1.76 (2 H, m), 1.80 - 1.91 (2 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.59 - 3.68 (1 H, m), 6.89 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.05 (1 H, q, *J*=2.19 Hz), 7.71 - 7.75 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₇O *m/z* 364.2 (M+1).

10

【0449】



260

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン260。

黄色固体(16.56 mg、0.046 mmol)。

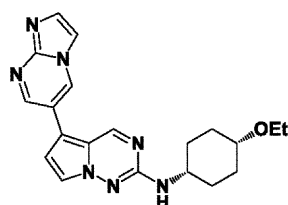
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.14 - 1.27 (2 H, m), 1.27 - 1.41 (2 H, m), 1.95 - 2.08 (4 H, m), 3.13 (1 H, tt, *J*=10.06, 3.45 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.51 - 3.63 (1 H, m), 6.88 (1 H, d, *J*=7.95 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.34 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=2.08 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.34 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 9.15 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.45 Hz); ESIMS found for C₁₉H₂₁N₇O *m/z* 364.2 (M+1).

20

30

【0450】



263

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン263。

黄褐色固体(44 mg、0.117 mmol、収率26.4%)。

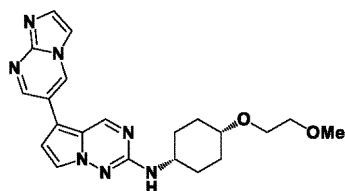
¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 1.12 (3 H, t, *J*=7.12 Hz), 1.43 - 1.56 (2 H, m), 1.58 - 1.75 (4 H, m), 1.77 - 1.87 (2 H, m), 3.42 (2 H, q, *J*=7.12 Hz), 3.44 - 3.47 (1 H, m), 3.59 - 3.69 (1 H, m), 6.88 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=3.85 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₂₀H₂₃N₇O *m/z* 378.2 (M+1).

40

50

【 0 4 5 1 】



265

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン265。

10

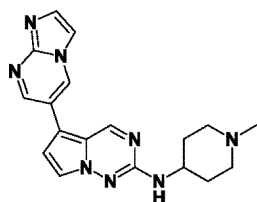
黄色固体(18 mg、0.044 mmol、収率12.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.57 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.43 - 3.46 (2 H, m), 3.46 - 3.49 (1 H, m), 3.49 - 3.52 (2 H, m), 3.58 - 3.69 (1 H, m), 6.91 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 - 7.75 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.15 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₁H₂₅N₇O₂ *m/z* 408.2 (M+1).

20

【 0 4 5 2 】



279

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン279。

30

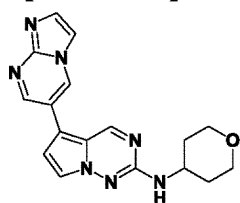
黄色固体(18 mg、0.052 mmol、収率16.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.60 (2 H, m), 1.90 (2 H, br d, *J*=9.86 Hz), 1.96 (2 H, br t, *J*=11.50 Hz), 2.17 (3 H, s), 2.75 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 3.48 - 3.59 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₈ *m/z* 349.2 (M+1).

40

【 0 4 5 3 】



280

50

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン280。

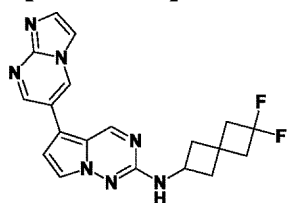
黄色固体(54.78 mg、0.163 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.45 - 1.61 (2 H, m), 1.90 (2 H, br dd, *J*=12.51, 2.00 Hz), 3.35 - 3.43 (2 H, m), 3.72 - 3.83 (1 H, m), 3.84 - 3.93 (2 H, m), 7.01 (1 H, d, *J*=7.75 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.74 (2 H, dd, *J*=4.13, 1.88 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.25 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.50 Hz); ESIMS found for C₁₇H₁₇N₇O *m/z* 336.1 (M+1).

10

【 0 4 5 4 】



281

20

N-(6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン281。

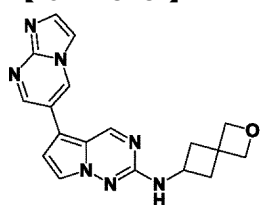
ベージュ色固体(33 mg、0.087 mmol、収率29.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.12 - 2.21 (2 H, m), 2.45 - 2.49 (2 H, m), 2.58 (2 H, br t, *J*=12.59 Hz), 2.65 - 2.76 (2 H, m), 4.13 (1 H, sxt, *J*=7.78 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.34 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₉H₁₇F₂N₇ *m/z* 382.2 (M+1).

30

【 0 4 5 5 】



282

40

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン282。

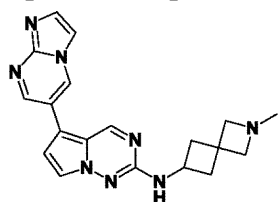
明褐色固体(11 mg、0.032 mmol、収率10.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.12 - 2.22 (2 H, m), 2.58 - 2.67 (2 H, m), 3.99 (1 H, sxt, *J*=7.67 Hz), 4.52 (2 H, s), 4.64 (2 H, s), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.29 (1 H, d, *J*=6.57 Hz), 7.72 - 7.76 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.15 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₁₈H₁₇N₇O *m/z* 348.2 (M+1).

50

【 0 4 5 6 】



283

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン283。

黄色固体(5mg、0.014mmol、収率12.0%)。

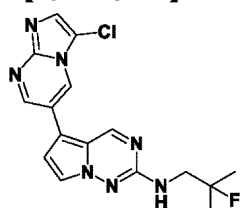
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.03 - 2.10 (2 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.45 (2 H, ddd, *J*=9.72, 7.26, 2.74 Hz), 3.04 (2 H, s), 3.16 (2 H, s), 4.03 (1 H, sxt, *J*=7.67 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₁₉H₂₀N₈ *m/z* 361.2 (M+1).

10

20

【 0 4 5 7 】



287

5-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン287。

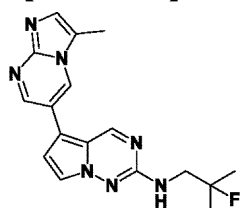
黄色固体(16mg、0.045mmol、収率18.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.16, 6.30 Hz), 7.11 - 7.15 (2 H, m), 7.77 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.89 (1 H, s), 8.95 (2 H, q, *J*=2.28 Hz), 9.15 (1 H, s); ESIMS found for C₁₆H₁₅ClFN₇ *m/z* 360.1 (M+1).

30

【 0 4 5 8 】



358

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン358。

黄色固体(10.71mg、0.032mmol)。

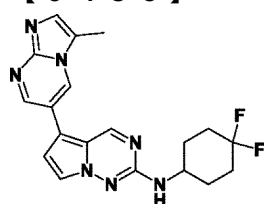
40

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.33 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.46 (2 H, br s), 3.44 (2 H, dd, *J*=19.20, 6.32 Hz), 6.98 - 7.08 (2 H, m), 7.49 (1 H, s), 7.71 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 8.77 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 8.86 (1 H, d, *J*=2.13 Hz), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₈FN₇ *m/z* 340.1 (M+1).

【 0 4 5 9 】



398

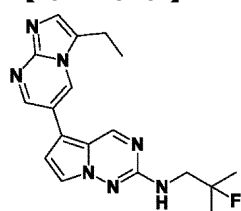
N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン398。

黄色固体(2.1 mg、0.005 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.58 - 1.72 (2 H, m), 1.86 - 2.04 (4 H, m), 2.09 (2 H, br d, *J*=7.38 Hz), 2.54 (3 H, s), 3.76 - 3.89 (1 H, m), 7.01 (1 H, br d, *J*=7.63 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.75 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 8.81 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.13 Hz), 9.18 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₉F₂N₇ *m/z* 384.2 (M+1).

【 0 4 6 0 】



429

5-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン429。

黄色固体(11.07 mg、0.031 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.31 - 1.37 (3 H, m), 1.37 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.98 (2 H, q, *J*=7.50 Hz), 3.49 (2 H, br dd, *J*=19.20, 6.32 Hz), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 7.55 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 8.82 (1 H, d, *J*=2.25 Hz), 8.94 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 9.15 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀FN₇ *m/z* 354.3 (M+1).

【 0 4 6 1 】

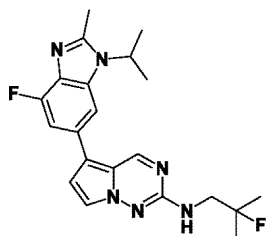
10

20

30

40

50



500

5-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン500。

黄色固体(34 mg、0.085 mmol、収率49.0%)。

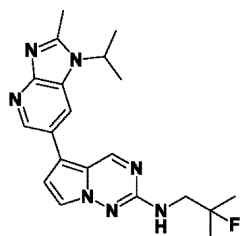
^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.37 (6 H, d, $J=21.40$ Hz), 1.59 (6 H, d, $J=6.84$ Hz), 2.60 (3 H, s), 3.48 (2 H, dd, $J=19.16$, 6.57 Hz), 4.83 (1 H, dt, $J=13.89$, 6.88 Hz), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 7.24 (1 H, dd, $J=11.77$, 1.10 Hz), 7.63 (1 H, d, $J=1.10$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.98 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6$ m/z 399.2 (M+1).

10

20

【 0 4 6 2 】



571

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(1-イソプロピル-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン571。

黄色固体(39 mg、0.102 mmol、収率39.1%)。

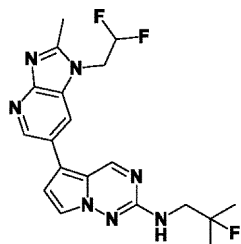
^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.38 (6 H, d, $J=21.40$ Hz), 1.60 (6 H, d, $J=6.84$ Hz), 2.64 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, $J=19.30$, 6.43 Hz), 4.76 - 4.90 (1 H, m), 6.99 - 7.04 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.22 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.60 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.99 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_7$ m/z 382.2 (M+1).

30

40

【 0 4 6 3 】



642

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-

50

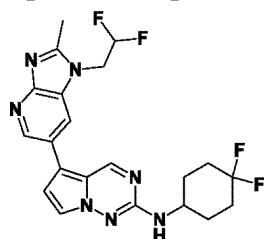
フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン642。
黄色固体(37 mg、0.092 mmol、収率37.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.63 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.30, 6.43 Hz), 4.91 (2 H, td, *J*=15.88, 3.01 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.40, 3.20 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.03 (1 H, t, *J*=6.43 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.25 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.67 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₀F₃N₇ *m/z* 404.2 (M+1).

10

【 0 4 6 4 】



682

20

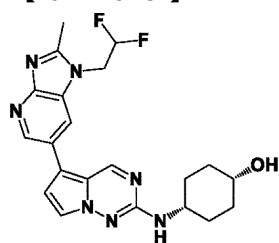
N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン682。
帯黄褐色固体(8 mg、0.018 mmol、収率5.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.70 (2 H, m), 1.87 - 2.03 (4 H, m), 2.03 - 2.16 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 3.76 - 3.86 (1 H, m), 4.90 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.00 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.13 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₄N₇ *m/z* 448.2 (M+1).

30

【 0 4 6 5 】



683

40

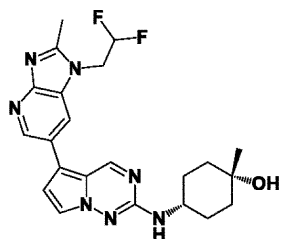
cis-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール683。
明褐色固体(6 mg、0.014 mmol、収率4.4%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.61 - 1.69 (4 H, m), 1.70 - 1.81 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.57 - 3.68 (1 H, m), 3.74 (1 H, br d, $J=2.46$ Hz), 4.35 (1 H, d, $J=3.01$ Hz), 4.90 (2 H, td, $J=15.95$, 2.87 Hz), 6.53 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 428.2 ($M+1$).

【 0 4 6 6 】

10



684

cis-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 684。

20

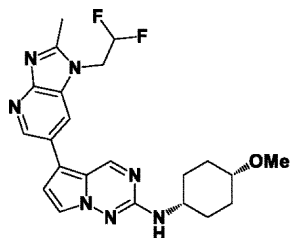
濃黄色固体(16 mg、0.036 mmol、収率11.8%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, $J=13.14$, 4.38 Hz), 1.59 (2 H, br d, $J=12.05$ Hz), 1.62 - 1.70 (2 H, m), 1.70 - 1.76 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.47 - 3.60 (1 H, m), 4.01 (1 H, s), 4.90 (2 H, td, $J=15.74$, 3.01 Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.40$, 3.00 Hz), 6.74 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 6.96 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 8.22 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.65 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.09 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 ($M+1$).

30

【 0 4 6 7 】



685

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)-N-(*cis*-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン 685。

明褐色固体(46 mg、0.104 mmol、収率33.9%)。

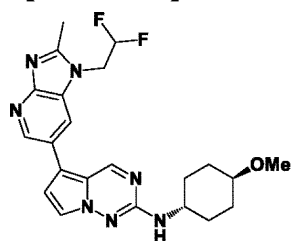
50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.44 - 1.53 (2 H, m), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.82 - 1.90 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.22 (3 H, s), 3.35 (1 H, br d, $J=2.19$ Hz), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 4.90 (2 H, td, $J=15.88, 2.74$ Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 (M+1).

【 0 4 6 8 】

10



686

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン686。

20

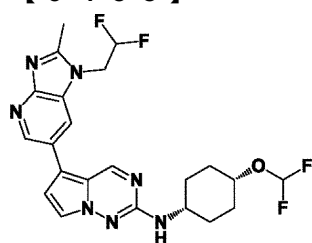
明褐色固体(42 mg、0.095 mmol、収率30.9%)。

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.14 - 1.26 (2 H, m), 1.27 - 1.38 (2 H, m), 1.95 - 2.09 (4 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.13 (1 H, tt, $J=10.13, 3.42$ Hz), 3.25 (3 H, s), 3.51 - 3.64 (1 H, m), 4.90 (2 H, td, $J=15.81, 2.60$ Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.79 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 6.98 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.11 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 (M+1).

30

【 0 4 6 9 】



687

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン687。

明褐色固体(7 mg、0.015 mmol、収率5.3%)。

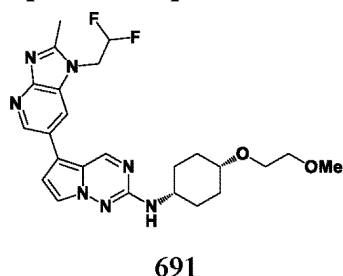
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 - 1.72 (4 H, m), 1.73 - 1.82 (2 H, m), 1.88 (2 H, dt, *J*=9.31, 4.65 Hz), 2.63 (3 H, s), 3.64 - 3.76 (1 H, m), 4.29 (1 H, br s), 4.90 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.73 (1 H, t, *J*=76.80 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.11 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃F₄N₇O *m/z* 478.2 (M+1).

【 0 4 7 0 】

10



5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 691。

20

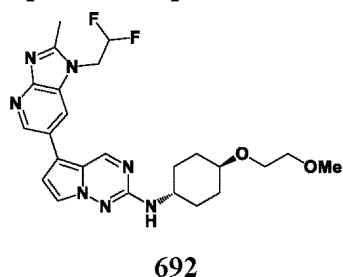
黄色固体(23 mg、0.047 mmol、収率17.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.59 - 1.75 (4 H, m), 1.79 - 1.89 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.27 (3 H, s), 3.43 - 3.47 (2 H, m), 3.47 - 3.49 (1 H, m), 3.49 - 3.52 (2 H, m), 3.59 - 3.70 (1 H, m), 4.90 (2 H, td, *J*=15.81, 2.87 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 6.97 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉F₂N₇O₂ *m/z* 486.2 (M+1).

30

【 0 4 7 1 】



40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 692。

濃黄色固体(25 mg、0.052 mmol、収率19.0%)。

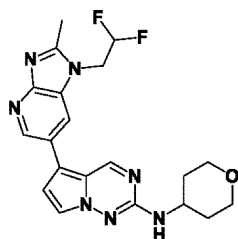
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 - 1.39 (4 H, m), 2.01 (4 H, br dd, *J*=10.40, 2.20 Hz), 2.62 (3 H, s), 3.21 - 3.28 (1 H, m), 3.25 (2 H, s), 3.42 (2 H, t, *J*=4.90 Hz), 3.54 (2 H, t, *J*=4.90 Hz), 3.55 - 3.62 (1 H, m), 4.84 - 4.97 (2 H, m), 6.52 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.11 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉F₂N₇O₂ *m/z* 486.2 (M+1).

【 0 4 7 2 】

10



706

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン706。
明褐色固体(8mg、0.019mmol、収率5.8%)。

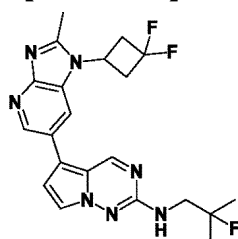
20

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 - 1.59 (2 H, m), 1.91 (2 H, br dd, *J*=12.59, 2.19 Hz), 2.63 (3 H, s), 3.41 (2 H, td, *J*=11.64, 1.92 Hz), 3.75 - 3.85 (1 H, m), 3.86 - 3.94 (2 H, m), 4.90 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.52 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 6.99 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O *m/z* 414.2 (M+1).

30

【 0 4 7 3 】



713

40

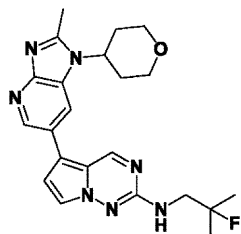
5-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン713。
黄色固体(45mg、0.105mmol、収率43.0%)。

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.64 (3 H, s), 3.35 - 3.43 (2 H, m), 3.48 (2 H, dd, *J*=19.30, 6.43 Hz), 3.53 - 3.64 (2 H, m), 5.04 - 5.17 (1 H, m), 6.99 - 7.06 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.04 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₃N₇ *m/z* 430.2 (M+1).

【 0 4 7 4 】



784

10

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(2-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン784。

20

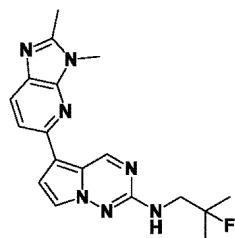
黄色固体(19 mg、0.045 mmol、収率19.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 1.87 (2 H, br dd, *J*=12.32, 2.46 Hz), 2.44 (2 H, qd, *J*=12.37, 4.52 Hz), 2.68 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.30, 6.43 Hz), 3.54 - 3.62 (2 H, m), 4.04 (2 H, br dd, *J*=11.23, 4.11 Hz), 4.68 (1 H, tt, *J*=12.22, 4.21 Hz), 7.01 (1 H, t, *J*=6.43 Hz), 7.04 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.18 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.61 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.01 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₆FN₇O *m/z* 424.2 (M+1).

30

【 0 4 7 5 】



855

40

5-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン855。

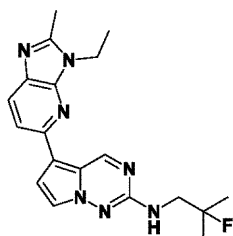
黄色固体(16 mg、0.045 mmol、収率18.6%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.58 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.35, 6.45 Hz), 3.82 (3 H, s), 7.02 (1 H, t, *J*=6.45 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 7.90 (1 H, d, *J*=8.23 Hz), 9.76 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₂₀FN₇ *m/z* 354.2 (M+1).

50

【 0 4 7 6 】



926

10

5-(3-エチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン926。

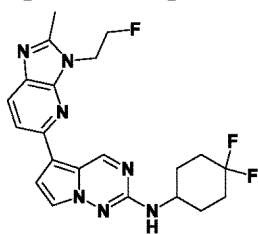
黄色固体(13 mg、0.035 mmol、収率13.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 1.41 (3 H, t, *J*=7.10 Hz), 2.60 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.71, 6.57 Hz), 4.33 (2 H, q, *J*=7.12 Hz), 7.01 (1 H, t, *J*=6.30 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.91 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₂FN₇ *m/z* 368.2 (M+1).

20

【 0 4 7 7 】



1037

30

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-(2-フルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1037。

黄色固体(19 mg、0.044 mmol、収率19.5%)。

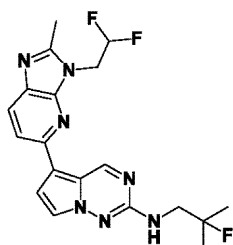
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.58 - 1.72 (2 H, m), 1.86 - 2.03 (4 H, m), 2.03 - 2.16 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.76 - 3.90 (1 H, m), 4.66 (2 H, dt, *J*=27.40, 4.80 Hz), 4.87 (2 H, dt, *J*=47.20, 4.90 Hz), 6.92 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.93 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.67 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₃N₇ *m/z* 430.2 (M+1).

40

【 0 4 7 8 】

50



1068

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1068。

黄色固体(86mg、0.213mmol、収率38.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

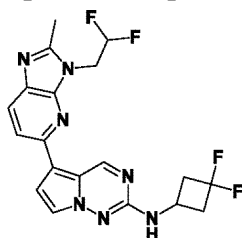
*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.50 (2 H, dd, *J*=19.44, 6.30 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.90, 3.20 Hz), 7.01 (1 H, t, *J*=6.30 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.72 (1 H, s);

ESIMS found for C₁₉H₂₀F₃N₇ *m/z* 404.2 (M+1).

10

20

【0479】



1088

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1088。

黄色固体(13mg、0.031mmol、収率12.5%)。

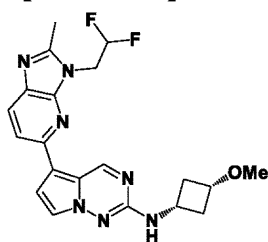
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.61 (3 H, s), 2.63 - 2.74 (2 H, m), 2.95 - 3.04 (2 H, m), 4.02 - 4.15 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.40, 2.90 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.46 (1 H, d, *J*=6.02 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₇F₄N₇ *m/z* 420.15 (M+1).

30

40

【0480】



1091

50

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-メトキシシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1091。

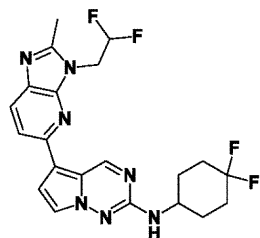
黄色固体(5mg、0.012mmol、収率4.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.80 - 1.94 (2 H, m), 2.62 - 2.72 (2 H, m), 3.15 (3 H, s), 3.59 - 3.67 (1 H, m), 3.76 - 3.88 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.10 Hz), 7.20 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O *m/z* 414.2 (M+1).

10

【 0 4 8 1 】



1108

20

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1108。

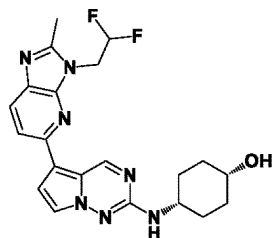
黄色固体(35mg、0.078mmol、収率25.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.57 - 1.72 (2 H, m), 1.86 - 2.03 (4 H, m), 2.03 - 2.15 (2 H, m), 3.77 - 3.88 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.90, 3.30 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₄N₇ *m/z* 448.2 (M+1).

30

【 0 4 8 2 】



1109

40

cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1109。

黄色固体(9mg、0.021mmol、収率6.5%)。

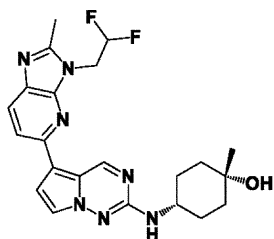
50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.47 - 1.56 (2 H, m), 1.61 - 1.70 (4 H, m), 1.71 - 1.80 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.56 - 3.69 (1 H, m), 3.74 (1 H, br d, $J=1.64$ Hz), 4.36 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 4.83 (2 H, td, $J=16.02, 3.01$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.50, 3.00$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.76$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 428.2 (M+1).

【 0 4 8 3 】

10



1110

(1s, 4s)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 1110。

20

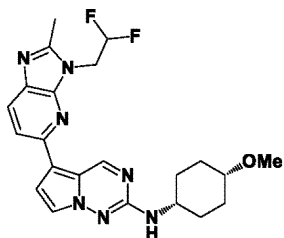
淡黄色固体 (70 mg、0.159 mmol、収率 51.6%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, $J=13.00, 4.65$ Hz), 1.59 (2 H, br d, $J=12.59$ Hz), 1.63 - 1.76 (4 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.48 - 3.60 (1 H, m), 4.02 (1 H, s), 4.83 (2 H, td, $J=16.02, 3.01$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.85, 3.30$ Hz), 6.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.62 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.94 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 (M+1).

30

【 0 4 8 4 】



1111

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1111。

淡黄色固体 (50 mg、0.113 mmol、収率 36.8%)。

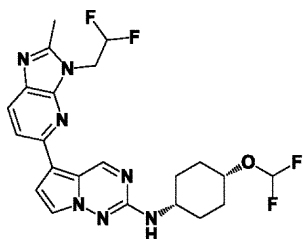
50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.80 - 1.91 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.23 (3 H, s), 3.33 - 3.39 (1 H, m), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.15$, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.50$, 3.30 Hz), 6.76 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.94 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 ($\text{M}+1$).

【 0 4 8 5 】

10



1113

N-(cis-4-(ジフルオロメトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1113。

20

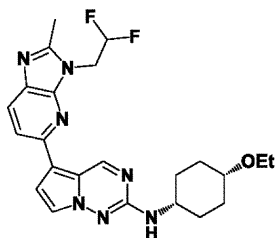
黄色固体(32 mg、0.067 mmol、収率24.2%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.59 - 1.73 (4 H, m), 1.74 - 1.83 (2 H, m), 1.88 (2 H, dt, $J=9.38$, 4.76 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.71 (1 H, dt, $J=7.80$, 3.76 Hz), 4.30 (1 H, br s), 4.83 (2 H, td, $J=15.95$, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.73 (1 H, t, $J=77.05$ Hz), 6.88 (2 H, d, $J=7.12$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}$ m/z 478.2 ($\text{M}+1$).

30

【 0 4 8 6 】



1115

40

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1115。

黄色固体(54 mg、0.119 mmol、収率53.6%)。

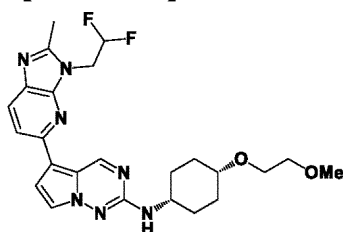
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.13 (3 H, t, *J*=6.84 Hz), 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.59 - 1.75 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.42 (2 H, q, *J*=7.12 Hz), 3.45 - 3.48 (1 H, m), 3.62 - 3.72 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.85, 2.75 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.21 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.94 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₇F₂N₇O *m/z* 456.25 (M+1).

【 0 4 8 7 】

10



1117

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1117。

20

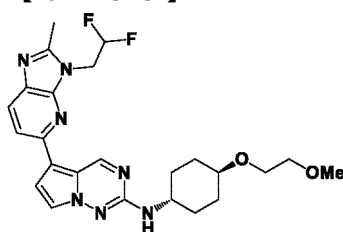
黄色固体(44 mg、0.091 mmol、収率44.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.46 - 1.57 (2 H, m), 1.59 - 1.75 (4 H, m), 1.79 - 1.88 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.27 (3 H, s), 3.44 - 3.47 (2 H, m), 3.47 - 3.49 (1 H, m), 3.49 - 3.52 (2 H, m), 3.61 - 3.71 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.90, 3.30 Hz), 6.79 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉F₂N₇O₂ *m/z* 486.2 (M+1).

30

【 0 4 8 8 】



1118

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1118。

黄色固体(12 mg、0.025 mmol、収率12.2%)。

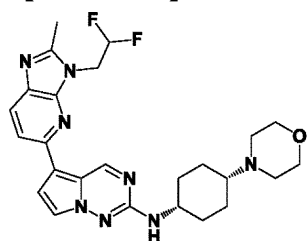
50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.17 - 1.41 (4 H, m), 2.01 (4 H, br dd, $J=9.58, 2.46$ Hz), 2.61 (3 H, s), 3.22 - 3.29 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.41 - 3.44 (2 H, m), 3.52 - 3.55 (2 H, m), 3.56 - 3.63 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.02, 3.01$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.75 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 486.2 (M+1).

【 0 4 8 9 】

10



1125

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1125。
褐色固体(65.0 mg、0.131 mmol、収率30.3%)。

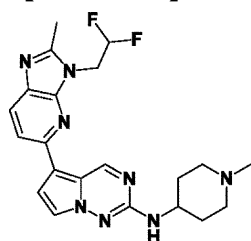
20

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.46 - 1.55 (2 H, m), 1.55 - 1.63 (2 H, m), 1.74 - 1.89 (4 H, m), 2.14 - 2.21 (1 H, m), 2.44 (4 H, br s), 2.61 (3 H, s), 3.58 (4 H, t, $J=4.52$ Hz), 3.75 - 3.83 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.02, 3.01$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.30$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=7.12$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ m/z 497.3 (M+1).

30

【 0 4 9 0 】



1131

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1131。
黄色固体(62 mg、0.145 mmol、収率45.1%)。

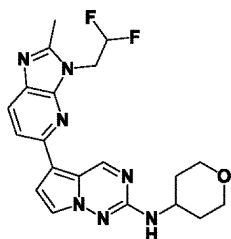
50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.50 - 1.66 (2 H, m), 1.88 - 1.99 (2 H, m), 2.10 (2 H, br t, $J=10.95$ Hz), 2.23 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.83 (2 H, br d, $J=12.05$ Hz), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.02$, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.82 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8$ m/z 427.2 ($\text{M}+1$).

【 0 4 9 1 】

10



1132

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1132。
黄色固体(46.0 mg、0.111 mmol、収率33.1%)。

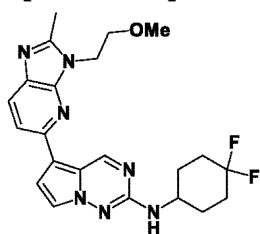
20

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.47 - 1.62 (2 H, m), 1.91 (2 H, br dd, $J=12.59$, 2.19 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.41 (2 H, td, $J=11.64$, 1.92 Hz), 3.76 - 3.85 (1 H, m), 3.86 - 3.93 (2 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.02$, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.40$, 3.20 Hz), 6.89 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=8.76$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 414.2 ($\text{M}+1$).

30

【 0 4 9 2 】



1179

40

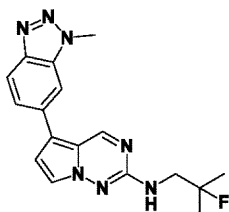
N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1179。
黄色固体(20 mg、0.045 mmol、収率20.0%)。

50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.56 - 1.73 (2 H, m), 1.87 - 2.04 (4 H, m), 2.04 - 2.15 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.25 (3 H, s), 3.77 (2 H, t, *J*=5.48 Hz), 3.80 - 3.88 (1 H, m), 4.47 (2 H, t, *J*=5.48 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.91 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₅F₂N₇O *m/z* 442.2 (M+1).

【 0 4 9 3 】



1210

10

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1210。

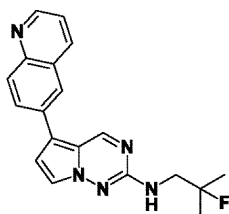
黄色固体(47 mg、0.139 mmol、収率53.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.16, 6.30 Hz), 4.36 (3 H, s), 7.08 (1 H, s), 7.06 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.70 - 7.75 (2 H, m), 8.05 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.07 (1 H, s), 9.23 (1 H, s); ESIMS found for C₁₇H₁₈FN₇ *m/z* 340.15 (M+1).

20

【 0 4 9 4 】



1281

30

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1281。

黄色固体(19.6 mg、0.058 mmol)。

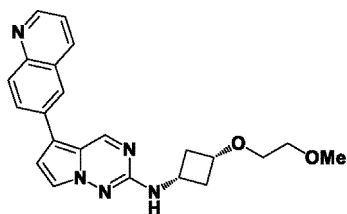
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.39 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.20, 6.32 Hz), 7.07 (1 H, t, *J*=6.38 Hz), 7.11 (1 H, d, *J*=2.63 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J*=8.25, 4.13 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 8.03 - 8.13 (2 H, m), 8.30 (1 H, d, *J*=1.75 Hz), 8.40 - 8.47 (1 H, m), 8.86 (1 H, dd, *J*=4.19, 1.56 Hz), 9.25 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₈FN₅ *m/z* 336.2 (M+1).

40

【 0 4 9 5 】

50



1309

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1309。

黄色固体(48.0 mg、0.123 mmol、収率35.0%)。

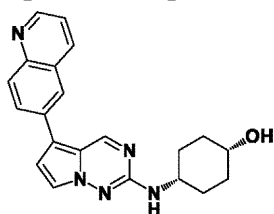
^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.81 - 1.94 (2 H, m), 2.61 - 2.73 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.40 - 3.45 (4 H, m), 3.69 - 3.76 (1 H, m), 3.76 - 3.84 (1 H, m), 7.09 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.54 (1 H, dd, $J=8.49, 4.11$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.03 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.43 (1 H, dd, $J=8.21, 1.64$ Hz), 8.86 (1 H, dd, $J=4.38, 1.64$ Hz), 9.23 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ m/z 390.2 ($M+1$).

10

20

【0496】



1322

cis-4-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1322。

黄褐色固体(11 mg、0.031 mmol、収率9.5%)。

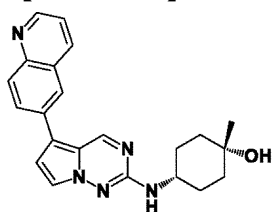
^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6)

δ ppm 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.61 - 1.71 (4 H, m), 1.71 - 1.82 (2 H, m), 3.57 - 3.67 (1 H, m), 3.74 (1 H, br d, $J=2.19$ Hz), 4.36 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.07 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.54 (1 H, dd, $J=8.49, 4.11$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.03 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.39 - 8.46 (1 H, m), 8.85 (1 H, dd, $J=4.38, 1.64$ Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ m/z 360.2 ($M+1$).

30

40

【0497】



1323

50

(1s, 4s)-1-メチル-4-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1323。

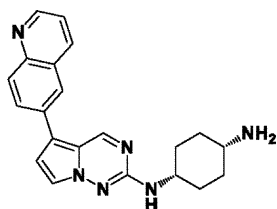
黄色固体(8mg、0.021mmol、収率5.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J*=13.14, 4.38 Hz), 1.59 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 1.63 - 1.76 (4 H, m), 3.46 - 3.59 (1 H, m), 4.01 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.49 - 7.58 (1 H, m), 7.71 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.03 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.42 (1 H, dd, *J*=8.49, 1.37 Hz), 8.85 (1 H, dd, *J*=3.83, 1.64 Hz), 9.21 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃N₅O *m/z* 374.2 (M+1).

10

【0498】



1332

20

cis-N¹-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン1332。

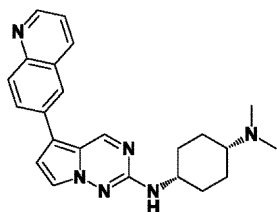
黄色固体(335mg、0.935mmol、収率79.7%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.56 (4 H, m), 1.58 - 1.66 (2 H, m), 1.74 - 1.88 (2 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 3.68 (1 H, tq, *J*=7.39, 3.65 Hz), 6.72 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.08 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J*=8.21, 4.38 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.03 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.43 (1 H, dd, *J*=8.49, 1.37 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J*=4.38, 1.64 Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₆ *m/z* 359.2 (M+1).

30

【0499】



1336

40

cis-N¹,N¹-ジメチル-N⁴-(5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン1336。

黄色固体(22mg、0.057mmol、収率35.2%)。

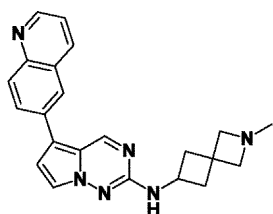
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.48 (2 H, td, *J*=8.35, 4.11 Hz), 1.60 (2 H, ddd, *J*=12.46, 8.35, 3.83 Hz), 1.71 - 1.89 (4 H, m), 2.02 - 2.11 (1 H, m), 2.17 (6 H, s), 3.72 - 3.83 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J*=8.21, 3.83 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.04 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.39 - 8.47 (1 H, m), 8.86 (1 H, dd, *J*=3.83, 1.64 Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆N₆ *m/z* 387.3 (M+1).

【 0 5 0 0 】

10



1348

N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1348。

20

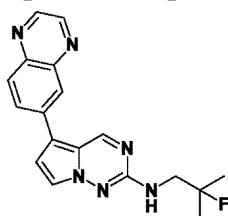
黄色固体(19 mg、0.051 mmol、収率18.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.03 - 2.12 (2 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.42 - 2.49 (2 H, m), 3.06 (2 H, s), 3.17 (2 H, s), 4.05 (1 H, sxt, *J*=7.78 Hz), 7.09 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J*=8.21, 4.38 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.03 - 8.06 (1 H, m), 8.08 - 8.11 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.42 (1 H, dd, *J*=8.49, 1.37 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J*=3.83, 1.64 Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₂N₆ *m/z* 371.1 (M+1).

30

【 0 5 0 1 】



1352

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1352。

40

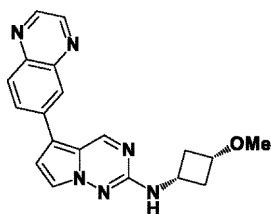
黄色固体(38.22 mg、0.114 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.39 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.20, 6.44 Hz), 7.14 (1 H, t, *J*=6.44 Hz), 7.20 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.38 Hz), 8.14 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.24 (1 H, dd, *J*=8.82, 1.69 Hz), 8.32 (1 H, d, *J*=1.75 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.63 Hz), 8.96 (1 H, d, *J*=1.50 Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₇FN₆ *m/z* 337.1 (M+1).

50

【 0 5 0 2 】



1375

N-(cis-3-メトキシシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1375。 10

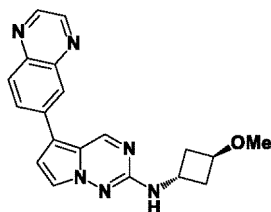
黄色固体(32 mg、0.092 mmol、収率36.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.80 - 1.91 (2 H, m), 2.61 - 2.72 (2 H, m), 3.15 (3 H, s), 3.58 - 3.69 (1 H, m), 3.73 - 3.86 (1 H, m), 7.19 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.64 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₈N₆O *m/z* 347.2 (M+1).

20

【 0 5 0 3 】



1376

N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1376。 30

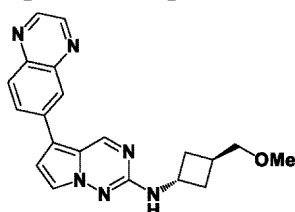
黄色固体(28.54 mg、0.082 mmol、収率%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.18 - 2.35 (4 H, m), 3.16 (3 H, s), 3.96 - 4.07 (1 H, m), 4.16 - 4.27 (1 H, m), 7.19 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 7.78 (1 H, d, *J*=2.57 Hz), 8.09 - 8.17 (1 H, m), 8.19 - 8.26 (1 H, m), 8.30 (1 H, d, *J*=1.71 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=1.71 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.71 Hz), 9.20 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₈N₆O *m/z* 347.1 (M+1).

40

【 0 5 0 4 】



1377

N-(trans-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][50

1,2,4]トリアジン-2-アミン1377。

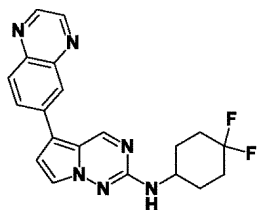
黄色固体(37 mg、0.103 mmol、収率42.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.07 - 2.18 (4 H, m), 2.39 - 2.47 (1 H, m), 3.29 (3 H, s), 3.41 (2 H, d, *J*=7.12 Hz), 4.25 (1 H, sxt, *J*=7.34 Hz), 7.18 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.39 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.49, 1.92 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₆O *m/z* 361.2 (M+1).

10

【 0 5 0 5 】



1392

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1392。

20

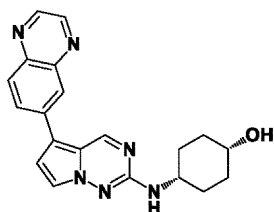
黄色固体(26 mg、0.068 mmol、収率30.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.59 - 1.71 (2 H, m), 1.86 - 2.04 (4 H, m), 2.04 - 2.16 (2 H, m), 3.76 - 3.88 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 2.19 Hz), 8.32 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.21 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₁₈F₂N₆ *m/z* 381.2 (M+1).

30

【 0 5 0 6 】



1393

cis-4-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1393。

40

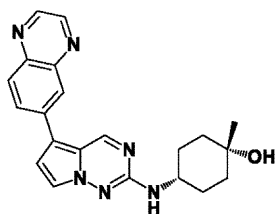
ベージュ色固体(7 mg、0.019 mmol、収率6.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 1.44 - 1.56 (2 H, m), 1.61 - 1.71 (4 H, m), 1.71 - 1.82 (2 H, m), 3.57 - 3.67 (1 H, m), 3.74 (1 H, br d, *J*=2.19 Hz), 4.36 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.17 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 2.19 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.18 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₆O *m/z* 361.2 (M+1).

50

【 0 5 0 7 】



1394

(1s,4s)-1-メチル-4-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1394。

10

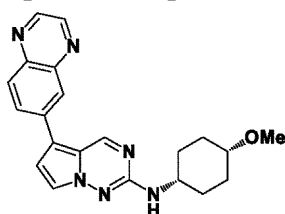
黄色固体(30mg、0.080mmol、収率19.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J*=12.87, 4.38 Hz), 1.59 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 1.63 - 1.76 (4 H, m), 3.46 - 3.59 (1 H, m), 4.02 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.16 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.12 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.22 (1 H, dd, *J*=8.76, 2.19 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.17 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₆O *m/z* 375.2 (M+1).

20

【 0 5 0 8 】



1395

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1395。

30

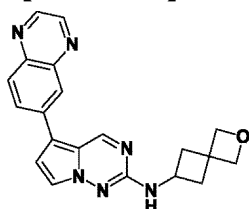
黄色固体(62mg、0.166mmol、収率39.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.46 - 1.55 (2 H, m), 1.56 - 1.67 (2 H, m), 1.67 - 1.75 (2 H, m), 1.81 - 1.90 (2 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.59 - 3.71 (1 H, m), 6.93 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.17 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 2.19 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.18 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₆O *m/z* 375.2 (M+1).

40

【 0 5 0 9 】



1418

50

5-(キノキサリン-6-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1418。

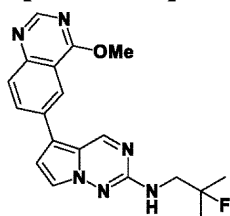
淡黄色固体(26 mg、0.073 mmol、収率24.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.13 - 2.23 (2 H, m), 2.59 - 2.68 (2 H, m), 4.01 (1 H, sxt, *J*=7.67 Hz), 4.52 (2 H, s), 4.64 (2 H, s), 7.19 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.20 - 8.26 (1 H, m), 8.31 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₁₈N₆O *m/z* 359.2 (M+1).

10

【0510】



1423

20

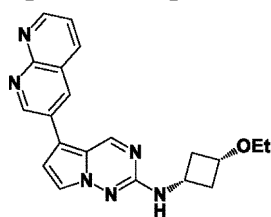
N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(4-メトキシキノザリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1423。

黄色固体(52.33 mg、0.143 mmol)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.38 (6 H, d, *J*=21.40 Hz), 3.49 (2 H, dd, *J*=19.20, 6.40 Hz), 4.18 (3 H, s), 7.10 - 7.14 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=2.63 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.50 Hz), 7.97 (1 H, d, *J*=9.63 Hz), 8.27 - 8.31 (1 H, m), 8.28 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 9.11 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₉FN₆O *m/z* 367.2 (M+1).

【0511】



1520

30

N-(cis-3-エトキシシクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1520。

ベージュ色固体(62 mg、0.172 mmol、収率53.5%)。

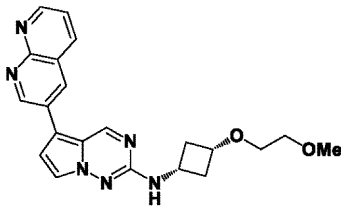
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.11 (3 H, t, *J*=6.84 Hz), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 2.61 - 2.73 (2 H, m), 3.35 (2 H, q, *J*=7.12 Hz), 3.66 - 3.74 (1 H, m), 3.75 - 3.85 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.35 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.21, 4.38 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.52 (1 H, dd, *J*=8.21, 2.19 Hz), 8.74 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.11, 1.92 Hz), 9.29 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₆O *m/z* 361.2 (M+1).

40

50

【 0 5 1 2 】



1522

N-(cis-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1522。

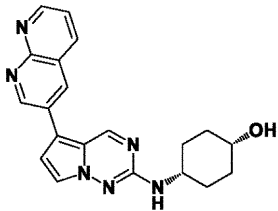
明褐色固体(51mg、0.131mmol、収率44.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.81 - 1.94 (2 H, m), 2.61 - 2.73 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.40 - 3.46 (1 H, m), 3.43 (3 H, s), 3.70 - 3.76 (1 H, m), 3.76 - 3.83 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.64 - 7.70 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.52 (1 H, dd, *J*=8.21, 1.64 Hz), 8.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.00 - 9.07 (1 H, m), 9.29 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₆O₂ *m/z* 391.2 (M+1).

20

【 0 5 1 3 】



1535

cis-4-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1535。

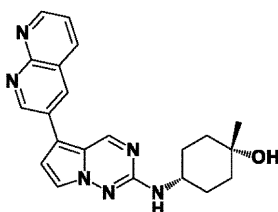
明橙色固体(4.0mg、0.011mmol、収率62.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.58 (2 H, m), 1.62 - 1.71 (4 H, m), 1.71 - 1.81 (2 H, m), 3.56 - 3.69 (2 H, m), 3.75 (1 H, br s), 4.36 (1 H, br s), 6.90 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.61 - 7.71 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.52 (1 H, dd, *J*=8.21, 2.19 Hz), 8.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.38, 2.19 Hz), 9.28 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₀H₂₀N₆O *m/z* 361.1 (M+1).

40

【 0 5 1 4 】



1536

50

(1s, 4s)-4-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール1536。

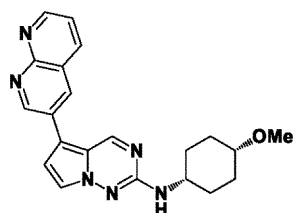
ベージュ色固体(7mg、0.019mmol、収率4.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J*=12.87, 4.38 Hz), 1.59 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 1.63 - 1.76 (4 H, m), 3.46 - 3.59 (1 H, m), 4.02 (1 H, s), 6.88 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.21 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=7.94, 4.11 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.51 (1 H, dd, *J*=8.21, 1.64 Hz), 8.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.11, 1.92 Hz), 9.27 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₆O *m/z* 375.2 (M+1).

10

【 0 5 1 5 】



1537

20

N-(cis-4-メトキシシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1537。

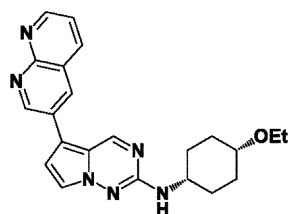
淡黄色固体(18mg、0.048mmol、収率15.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 - 1.56 (2 H, m), 1.57 - 1.67 (2 H, m), 1.67 - 1.76 (2 H, m), 1.81 - 1.91 (2 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.34 - 3.39 (1 H, m), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 6.93 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=7.94, 4.11 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.52 (1 H, dd, *J*=7.94, 1.92 Hz), 8.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.11, 1.92 Hz), 9.28 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₁H₂₂N₆O *m/z* 375.2 (M+1).

30

【 0 5 1 6 】



1541

40

N-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1541。

明褐色固体(61mg、0.157mmol、収率61.2%)。

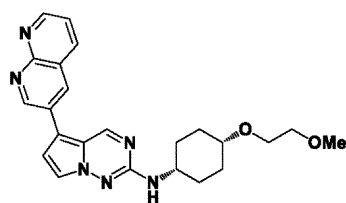
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (3 H, t, *J*=6.84 Hz), 1.44 - 1.57 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 3.42 (2 H, q, *J*=6.75 Hz), 3.45 - 3.48 (1 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 6.93 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=7.94, 4.11 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.51 (1 H, dd, *J*=8.21, 1.64 Hz), 8.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.11, 1.92 Hz), 9.28 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₂H₂₄N₆O *m/z* 389.2 (M+1).

【 0 5 1 7 】

10



1543

N-(cis-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1543

20

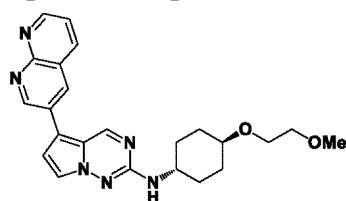
濃黄色固体(85 mg、0.203 mmol、収率50.0%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.59 - 1.76 (4 H, m), 1.79 - 1.90 (2 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.44 - 3.46 (2 H, m), 3.47 - 3.49 (1 H, m), 3.49 - 3.52 (2 H, m), 3.65 (1 H, qt, *J*=8.53, 4.45 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.21, 4.38 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.51 (1 H, dd, *J*=8.21, 1.64 Hz), 8.73 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.11, 1.92 Hz), 9.28 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₃H₂₆N₆O₂ *m/z* 419.2 (M+1).

30

【 0 5 1 8 】



1544

N-(trans-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ口[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1544。

40

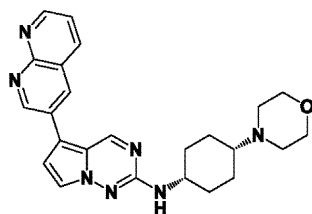
明褐色固体(16 mg、0.038 mmol、収率23.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 - 1.40 (4 H, m), 2.02 (4 H, br d, *J*=9.31 Hz), 3.22 - 3.28 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.43 (2 H, dd, *J*=5.75, 4.11 Hz), 3.54 (2 H, dd, *J*=5.48, 3.83 Hz), 3.56 - 3.62 (1 H, m), 6.92 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.61 - 7.69 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.52 (1 H, dd, *J*=8.21, 2.19 Hz), 8.74 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.11, 1.92 Hz), 9.29 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.19 Hz); ESIMS found for C₂₃H₂₆N₆O₂ *m/z* 419.3 (M+1).

50

【 0 5 1 9 】



1551

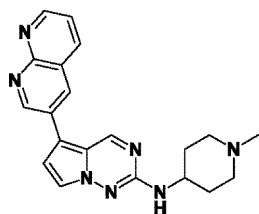
N-(cis-4-モルホリノシクロヘキシル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1551。 10

黄色固体(25 mg、0.058 mmol、収率41.8%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.47 - 1.56 (2 H, m), 1.56 - 1.64 (2 H, m), 1.75 - 1.82 (2 H, m), 1.82 - 1.90 (2 H, m), 2.12 - 2.23 (1 H, m), 2.45 (4 H, br s), 3.59 (4 H, t, $J=4.38$ Hz), 3.76 - 3.85 (1 H, m), 6.95 (1 H, d, $J=7.12$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J=7.94$, 4.11 Hz), 7.78 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 8.52 (1 H, dd, $J=7.94$, 1.92 Hz), 8.74 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 9.03 (1 H, dd, $J=4.11$, 1.92 Hz), 9.29 (1 H, s), 9.46 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$ m/z 430.3 (M+1). 20

【 0 5 2 0 】



1557

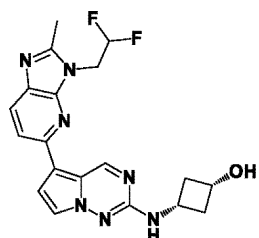
N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1557。 30

明褐色固体(50 mg、0.139 mmol、収率28.8%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, t, $J=6.84$ Hz), 1.44 - 1.57 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (4 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 3.42 (2 H, q, $J=6.75$ Hz), 3.45 - 3.48 (1 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 6.93 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, dd, $J=7.94$, 4.11 Hz), 7.77 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 8.51 (1 H, dd, $J=8.21$, 1.64 Hz), 8.73 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 9.03 (1 H, dd, $J=4.11$, 1.92 Hz), 9.28 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7$ m/z 360.2 (M+1). 40

【 0 5 2 1 】



1720

cis-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール1720。
 淡黄色固体(43mg、0.108mmol、収率44.2%)。

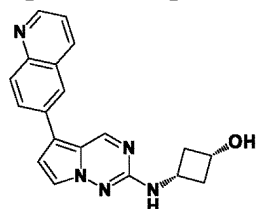
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 - 1.89 (2 H, m), 2.59 - 2.66 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.67 (1 H, dq, *J*=14.89, 7.54 Hz), 3.82 - 3.92 (1 H, m), 4.85 (2 H, td, *J*=15.88, 2.46 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.16 (1 H, br d, *J*=7.12 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₉F₂N₇O *m/z* 400.2 (M+1).

10

20

【0522】



1723

cis-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール1723。

黄色固体(14mg、0.042mmol、収率11.4%)。

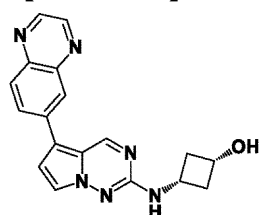
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.79 - 1.90 (2 H, m), 2.58 - 2.68 (2 H, m), 3.60 - 3.72 (1 H, m), 3.8- - 3.93 (1 H, m), 5.06 (1 H, br d, *J*=4.38 Hz), 7.09 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J*=8.21, 4.38 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.03 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.43 (1 H, dd, *J*=8.49, 1.37 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J*=4.38, 1.64 Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₇N₅O *m/z* 332.2 (M+1).

30

40

【0523】



1724

50

cis-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール1724。

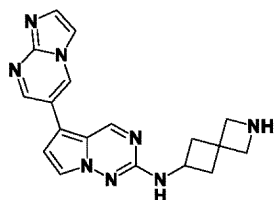
黄色固体(16mg、0.048mmol、収率13.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.79 - 1.89 (2 H, m), 2.58 - 2.69 (2 H, m), 3.61 - 3.72 (1 H, m), 3.82 - 3.93 (1 H, m), 5.06 (1 H, d, *J*=6.02 Hz), 7.18 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 2.19 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₆N₆O *m/z* 333.2 (M+1).

10

【0524】



1732

20

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1732。

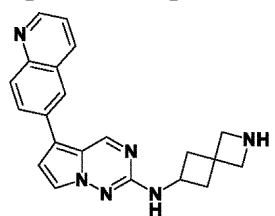
明黄色固体(90mg、0.260mmol、収率71.2%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 2.17 - 2.27 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (2 H, m), 3.95 (2 H, s), 4.00 - 4.10 (1 H, m), 4.05 (2 H, br s), 7.09 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=6.57 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 7.90 (1 H, d, *J*=1.10 Hz), 8.89 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.17 (1 H, s), 9.31 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₈H₁₈N₈ *m/z* 347.2 (M+1).

30

【0525】



1747

40

5-(キノリン-6-イル)-N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1747。

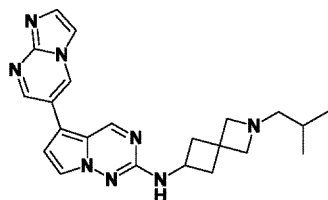
黄色固体(45mg、0.126mmol、収率25.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.17 - 2.28 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (2 H, m), 3.94 (2 H, s), 4.05 - 4.11 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.31 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.54 (1 H, dd, *J*=8.21, 3.83 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 8.04 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.43 (1 H, dd, *J*=8.21, 1.09 Hz), 8.86 (1 H, dd, *J*=4.38, 1.64 Hz), 9.23 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₀N₆ *m/z* 357.2 (M+1).

50

【 0 5 2 6 】



1756

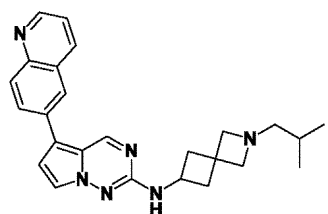
5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1756。 10

黄色固体(20mg、0.050mmol、収率43.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.82 (6 H, d, *J*=6.57 Hz), 1.48 (1 H, dq, *J*=13.48, 6.76, 6.76, 6.76, 6.76 Hz), 1.57 - 1.58 (1 H, m), 2.04 - 2.11 (2 H, m), 2.11 (2 H, d, *J*=7.12 Hz), 2.45 (2 H, ddd, *J*=9.72, 7.26, 2.74 Hz), 3.03 (2 H, s), 3.15 (2 H, s), 4.04 (1 H, sxt, *J*=7.67 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.89 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₂H₂₆N₈ *m/z* 403.2 (M+1). 20

【 0 5 2 7 】



1771

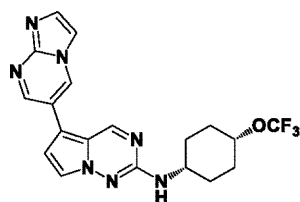
N-(2-イソブチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1771。 30

黄色固体(60mg、0.145mmol、収率51.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.82 (6 H, d, *J*=7.12 Hz), 1.48 (1 H, dq, *J*=13.48, 6.62, 6.62, 6.62, 6.62 Hz), 2.06 - 2.10 (2 H, m), 2.11 (2 H, d, *J*=6.57 Hz), 2.46 (2 H, ddd, *J*=9.72, 7.26, 2.74 Hz), 3.03 (2 H, s), 3.15 (2 H, s), 4.05 (1 H, sxt, *J*=7.78 Hz), 7.09 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.50 - 7.58 (1 H, m), 7.73 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.03 - 8.06 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.42 (1 H, dd, *J*=8.49, 1.37 Hz), 8.85 (1 H, dd, *J*=4.38, 1.64 Hz), 9.22 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₈N₆ *m/z* 413.25 (M+1). 40

【 0 5 2 8 】



1780

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1780。

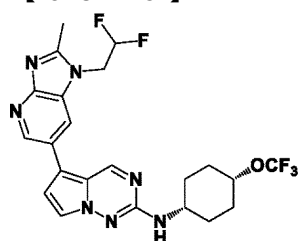
褐色固体(20 mg、0.048 mmol、収率18.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.71 (2 H, m), 1.71 - 1.80 (2 H, m), 1.80 - 1.88 (2 H, m), 1.95 (2 H, br dd, *J*=9.03, 4.65 Hz), 3.65 - 3.77 (1 H, m), 4.57 - 4.65 (1 H, m), 7.02 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 - 7.76 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, *J*=1.09 Hz), 8.88 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.30 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₁₉H₁₈F₃N₇O *m/z* 418.2 (M+1).

10

【 0 5 2 9 】



1786

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1786。

明褐色固体(35 mg、0.071 mmol、収率26.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.71 (2 H, m), 1.72 - 1.80 (2 H, m), 1.81 - 1.88 (2 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m), 2.63 (3 H, s), 3.67 - 3.79 (1 H, m), 4.56 - 4.66 (1 H, m), 4.90 (2 H, td, *J*=15.81, 2.87 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.93 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₂F₅N₇O *m/z* 496.2 (M+1).

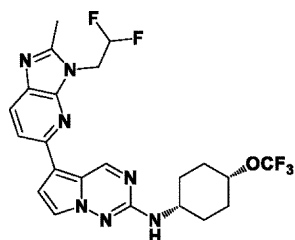
20

30

40

【 0 5 3 0 】

50



1792

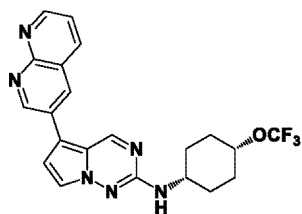
5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1792。 10

淡黄色固体(33 mg、0.067 mmol、収率21.7%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.61 - 1.71 (2 H, m), 1.72 - 1.80 (2 H, m), 1.81 - 1.88 (2 H, m), 1.92 - 2.00 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.67 - 3.81 (1 H, m), 4.56 - 4.66 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.85, 3.30 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₂F₅N₇O *m/z* 496.2 (M+1). 20

【0531】



1798

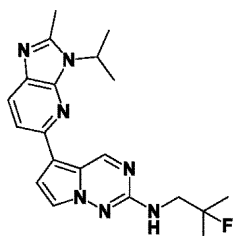
5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1798。 30

黄色固体(13 mg、0.030 mmol、収率9.2%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.72 (2 H, m), 1.73 - 1.81 (2 H, m), 1.81 - 1.89 (2 H, m), 1.96 (2 H, br dd, *J*=9.03, 4.65 Hz), 3.66 - 3.79 (1 H, m), 4.56 - 4.66 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=7.94, 4.11 Hz), 7.78 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.52 (1 H, dd, *J*=8.21, 2.19 Hz), 8.74 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 9.03 (1 H, dd, *J*=4.38, 2.19 Hz), 9.30 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, *J*=2.74 Hz); ESIMS found for C₂₁H₁₉F₃N₆O *m/z* 429.15 (M+1). 40

【0532】



1801

N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-(3-イソプロピル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1801。 10

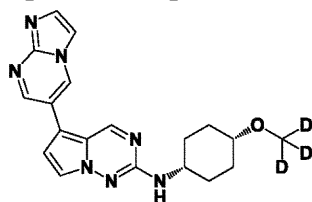
黄色固体(24 mg、0.063 mmol、収率21.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.38 (6 H, d, $J=21.20$ Hz), 1.72 (6 H, d, $J=6.84$ Hz), 2.61 (3 H, s), 3.49 (2 H, dd, $J=19.30$, 6.43 Hz), 4.84 (1 H, spt, $J=6.80$ Hz), 7.02 (1 H, t, $J=6.30$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.66 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_7$ m/z 382.2 (M+1).

20

【0533】



1802

5-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-N-(cis-4-(メトキシ- d_3)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1802。 30

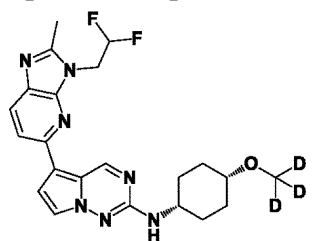
淡黄色固体(61 mg、0.167 mmol、収率54.6%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.54 (2 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.80 - 1.88 (2 H, m), 3.33 - 3.36 (1 H, m), 3.58 - 3.69 (1 H, m), 6.89 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.69 - 7.78 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.88 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 9.14 (1 H, s), 9.29 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}[\text{2H}_3]\text{N}_7\text{O}$ m/z 367.2 (M+1).

40

【0534】



1803

50

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(メトキシ-d₃)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1803。

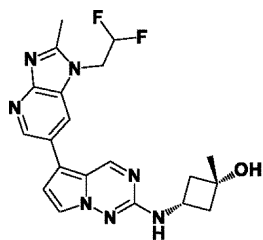
淡黄色固体(50 mg、0.113 mmol、収率36.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.66 - 1.74 (2 H, m), 1.81 - 1.89 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.59 - 3.74 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.85, 3.30 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.21 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.94 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₂[2H₃]F₂N₇O *m/z* 445.2 (M+1).

10

【0535】



1813

20

cis-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール1813。

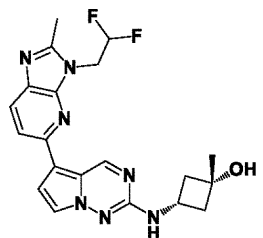
黄緑色固体(8 mg、0.019 mmol、収率5.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.97 - 2.08 (2 H, m), 2.32 - 2.43 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.73 (1 H, dq, *J*=15.06, 7.57 Hz), 4.85 - 4.95 (2 H, m), 4.94 (1 H, s), 6.52 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.17 (1 H, br d, *J*=6.57 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.65 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O *m/z* 414.2 (M+1).

30

【0536】



1819

40

cis-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール1819。

黄緑色固体(13 mg、0.031 mmol、収率12.5%)。

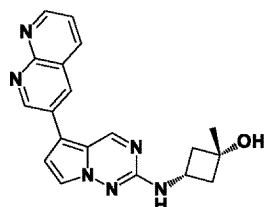
50

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 2.03 (2 H, td, $J=9.03$, 2.19 Hz), 2.33 - 2.42 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.74 (1 H, dq, $J=15.33$, 7.67 Hz), 4.83 (2 H, td, $J=15.88$, 2.74 Hz), 4.95 (1 H, s), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 7.14 (1 H, d, $J=7.12$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 414.2 (M+1).

【 0 5 3 7 】

10



1825

cis-3-((5-(1,8-ナフチリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール 1825。

20

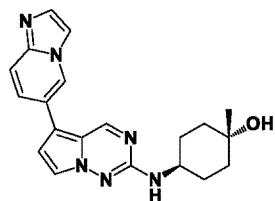
帯褐橙色固体(6 mg、0.017 mmol、収率5.1%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (3 H, s), 1.98 - 2.09 (2 H, m), 2.33 - 2.43 (2 H, m), 3.68 - 3.80 (1 H, m), 4.95 (1 H, br s), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.31 (1 H, d, $J=6.57$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J=8.21$, 4.38 Hz), 7.79 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 8.52 (1 H, dd, $J=8.21$, 1.64 Hz), 8.74 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 9.03 (1 H, dd, $J=4.38$, 2.19 Hz), 9.28 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, $J=2.74$ Hz); ESIMS found for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ m/z 347. (M+1).

30

【 0 5 3 8 】



1828

trans-4-((5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 1828。

40

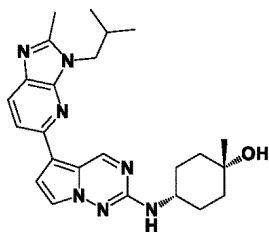
ベージュ色固体(22 mg、0.061 mmol、収率24.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 - 1.53 (4 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 3.64 (1 H, br dd, $J=7.80$, 3.97 Hz), 4.24 (1 H, br s), 6.77 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.54 - 7.57 (1 H, m), 7.58 (1 H, d, $J=0.82$ Hz), 7.60 - 7.64 (1 H, m), 7.72 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.94 (1 H, s), 8.91 (1 H, s), 9.11 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 363.2 (M+1).

50

【 0 5 3 9 】



1829

10

cis-4-((5-(3-イソブチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール1829。

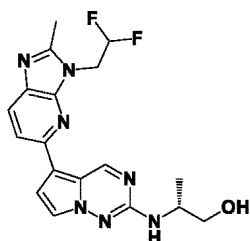
黄色固体(18.4 mg、0.042 mmol、収率21.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.95 (6 H, d, *J*=6.57 Hz), 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, *J*=12.87, 3.83 Hz), 1.58 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 1.63 - 1.68 (2 H, m), 1.69 - 1.76 (2 H, m), 2.25 - 2.39 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 3.45 - 3.58 (2 H, m), 4.01 (1 H, s), 4.10 (2 H, br d, *J*=7.67 Hz), 6.81 (1 H, br d, *J*=7.67 Hz), 7.20 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.62 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.90 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₃₁N₇O *m/z* 434.3 (M+1).

20

【 0 5 4 0 】



1830

30

(R)-2-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール1830。

淡黄色固体(30 mg、0.077 mmol、収率37.5%)。

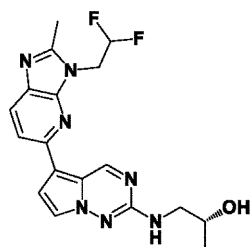
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (3 H, d, *J*=6.57 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.37 (1 H, dt, *J*=10.54, 6.09 Hz), 3.52 (1 H, dt, *J*=10.47, 5.30 Hz), 3.78 - 3.92 (1 H, m), 4.71 (1 H, t, *J*=5.61 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.53 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₉F₂N₇O *m/z* 388.2 (M+1).

40

【 0 5 4 1 】

50



1831

(R)-1-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール1831。

明黄色固体(54 mg、0.139 mmol、収率46.7%)。

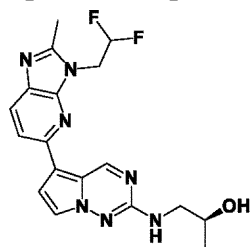
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 (3 H, d, *J*=6.30 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.18 (2 H, t, *J*=6.02 Hz), 3.83 - 3.95 (1 H, m), 4.72 (1 H, d, *J*=4.65 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.08, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.71 (1 H, t, *J*=5.89 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₉F₂N₇O *m/z* 388.2 (M+1).

10

20

【 0 5 4 2 】



1832

(S)-1-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール1832。

明黄色固体(48 mg、0.124 mmol、収率38.6%)。

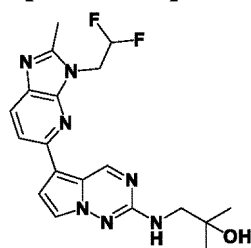
¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 (3 H, d, *J*=6.30 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.17 (2 H, t, *J*=6.16 Hz), 3.83 - 3.95 (1 H, m), 4.72 (1 H, d, *J*=4.93 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.71 (1 H, t, *J*=5.89 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₁₈H₁₉F₂N₇O *m/z* 388.15 (M+1).

30

40

【 0 5 4 3 】



1833

50

1-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール1833。

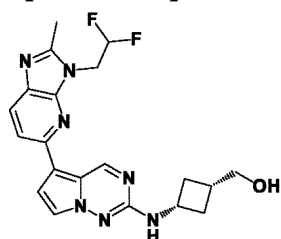
明黄色固体(43 mg、0.107 mmol、収率30.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (6 H, s), 2.61 (3 H, s), 3.24 (2 H, d, *J*=6.02 Hz), 4.56 (1 H, s), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.43 (1 H, t, *J*=6.02 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₂₁F₂N₇O *m/z* 402.2 (M+1).

10

【 0 5 4 4 】



1834

20

(cis-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)メタノール1834。

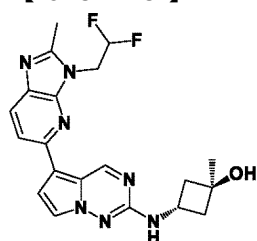
明黄色固体(50 mg、0.121 mmol、収率44.9%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.66 - 1.76 (2 H, m), 2.03 - 2.15 (1 H, m), 2.30 - 2.40 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.38 (2 H, t, *J*=5.61 Hz), 4.02 - 4.11 (1 H, m), 4.48 (1 H, t, *J*=5.34 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.11 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O *m/z* 414.2 (M+1).

30

【 0 5 4 5 】



1835

40

trans-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブタン-1-オール1835。

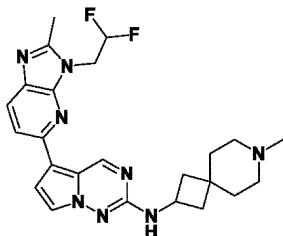
明黄色固体(40 mg、0.097 mmol、収率45.6%)。

50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (3 H, s), 1.96 - 2.04 (2 H, m), 2.30 - 2.38 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.07 (1 H, s), 4.26 (1 H, sxt, *J*=7.39 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=6.84 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O *m/z* 414.2 (M+1).

【 0 5 4 6 】



1836

10

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1836。

20

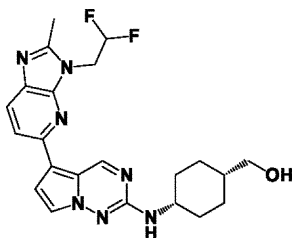
黄色固体(44 mg、0.086 mmol、収率97.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.54 (2 H, t, *J*=5.48 Hz), 1.61 (2 H, br t, *J*=5.20 Hz), 1.74 (2 H, br dd, *J*=11.50, 8.21 Hz), 2.16 (3 H, s), 2.13 - 2.39 (4 H, m), 2.23 (2 H, br t, *J*=9.86 Hz), 2.60 (3 H, s), 4.16 (1 H, dq, *J*=15.50, 7.79 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.17 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈F₂N₈ *m/z* 467.25 (M+1).

30

【 0 5 4 7 】



1837

40

(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノール 1837。

明黄色固体(226 mg、0.512 mmol、収率59.3%)。

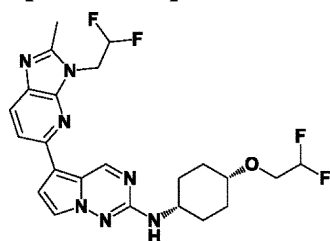
50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.43 - 1.55 (5 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.68 - 1.78 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.29 - 3.33 (2 H, m), 3.76 - 3.86 (1 H, m), 4.39 (1 H, t, $J=5.34$ Hz), 4.82 (2 H, td, $J=15.95$, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.68 (1 H, d, $J=7.39$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 ($\text{M}+1$).

【 0 5 4 8 】

10



1838

N-(cis-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)シクロヘキシル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1838。

20

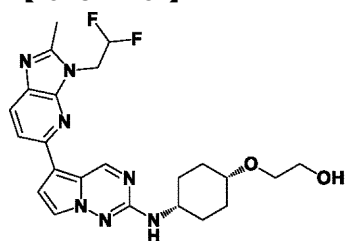
黄色固体(20 mg、0.041 mmol、収率20.4%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.51 - 1.60 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (2 H, m), 1.68 - 1.75 (2 H, m), 1.81 - 1.92 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.57 - 3.62 (1 H, m), 3.63 - 3.71 (1 H, m), 3.67 (2 H, td, $J=15.33$, 3.83 Hz), 4.83 (2 H, td, $J=16.02$, 3.01 Hz), 6.13 (1 H, tt, $J=55.12$, 3.85 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.81 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}$ m/z 492.2 ($\text{M}+1$).

30

【 0 5 4 9 】



1839

40

2-((cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタン-1-オール1839。

黄色固体(4 mg、0.009 mmol、収率4.0%)。

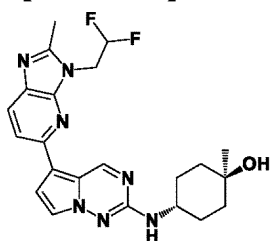
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.56 (2 H, m), 1.62 - 1.73 (4 H, m), 1.80 - 1.88 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.41 (2 H, t, *J*=5.48 Hz), 3.49 (1 H, br d, *J*=2.74 Hz), 3.51 (2 H, t, *J*=5.50 Hz), 3.66 (1 H, td, *J*=8.21, 4.38 Hz), 4.52 (1 H, br s), 4.77 - 4.91 (2 H, m), 6.55 (2 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₇F₂N₇O₂ *m/z* 472.2 (M+1).

【 0 5 5 0 】

10



1840

trans-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 1840。

20

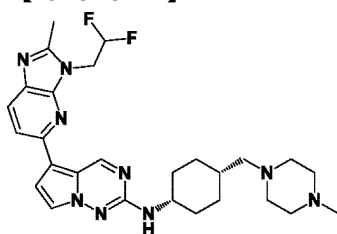
帯褐橙色固体(9 mg、0.020 mmol、収率6.6%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.38 - 1.54 (4 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.84 - 1.94 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.66 (1 H, dt, *J*=7.87, 3.87 Hz), 4.23 (1 H, s), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (2 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.71 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₅F₂N₇O *m/z* 442.2 (M+1).

30

【 0 5 5 1 】



1841

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1841。

明褐色固体(24 mg、0.046 mmol、収率21.2%)。

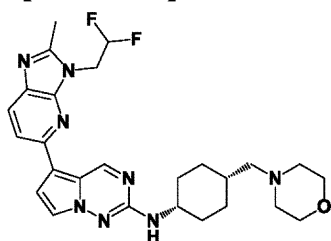
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 - 1.54 (4 H, m), 1.55 - 1.63 (2 H, m), 1.64 - 1.75 (3 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.17 (2 H, d, *J*=7.39 Hz), 2.19 - 2.44 (8 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.81 (1 H, br d, *J*=2.74 Hz), 4.82 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.66 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₇H₃₅F₂N₉ *m/z* 524.35 (M+1).

【 0 5 5 2 】

10



1842

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-(モルホリノメチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1842。

20

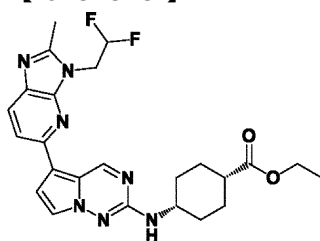
明褐色固体(38 mg、0.074 mmol、収率34.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 - 1.56 (4 H, m), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.65 - 1.76 (3 H, m), 2.18 (2 H, br d, *J*=7.12 Hz), 2.32 (4 H, br s), 2.61 (3 H, s), 3.57 (4 H, br t, *J*=4.24 Hz), 3.76 - 3.85 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=15.81, 2.33 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.67 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₆H₃₂F₂N₈O *m/z* 511.3 (M+1).

30

【 0 5 5 3 】



1843

40

エチル cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシレート1843。

黄色固体(22 mg、0.046 mmol、収率8.6%)。

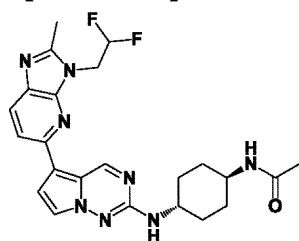
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.20 (3 H, t, *J*=7.12 Hz), 1.55 - 1.68 (4 H, m), 1.71 - 1.80 (2 H, m), 1.92 - 2.04 (2 H, m), 2.51 - 2.56 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.72 (1 H, br s), 4.09 (2 H, q, *J*=7.12 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₇F₂N₇O₂ *m/z* 484.2 (M+1).

【 0 5 5 4 】

10



1844

N-(trans-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド1844。

20

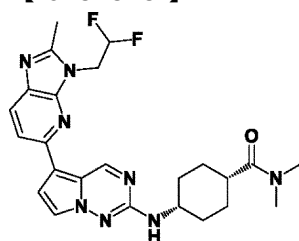
黄色固体(7 mg、0.015 mmol、収率8.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.20 - 1.30 (2 H, m), 1.31 - 1.42 (2 H, m), 1.79 (3 H, s), 1.83 (2 H, br d, *J*=10.95 Hz), 2.01 (2 H, br d, *J*=11.23 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.46 - 3.53 (1 H, m), 3.54 - 3.61 (1 H, m), 4.83 (2 H, br t, *J*=15.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.70 - 7.77 (2 H, m), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆F₂N₈O *m/z* 469.2 (M+1).

30

【 0 5 5 5 】



1845

40

cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド1845。

黄色固体(55 mg、0.114 mmol、収率41.7%)。

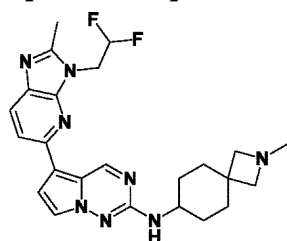
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.43 - 1.53 (2 H, m), 1.59 - 1.69 (2 H, m), 1.72 - 1.86 (2 H, m), 1.92 - 2.04 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.65 - 2.73 (1 H, m), 2.81 (3 H, s), 3.01 (3 H, s), 3.83 (1 H, br d, *J*=4.11 Hz), 4.75 - 4.91 (2 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J*=6.02 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈F₂N₈O *m/z* 483.3 (M+1).

【 0 5 5 6 】

10



1846

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1846。

20

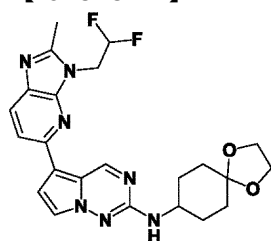
黄色固体(35 mg、0.075 mmol、収率61.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.23 - 1.36 (2 H, m), 1.41 - 1.52 (2 H, m), 1.81 - 1.90 (4 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.60 (3 H, s), 2.87 (2 H, s), 2.94 (2 H, s), 3.50 - 3.60 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.69 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.94 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈F₂N₈ *m/z* 467.2 (M+1).

30

【 0 5 5 7 】



1847

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1847。

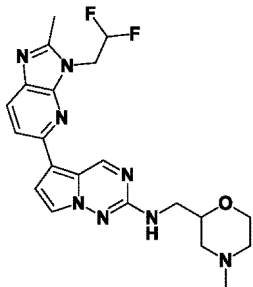
黄色固体(78 mg、0.166 mmol、収率48.9%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.52 - 1.66 (4 H, m), 1.69 - 1.77 (2 H, m), 1.89 - 1.96 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.64 - 3.75 (1 H, m), 3.83 - 3.90 (4 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=15.88, 2.74$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 470.25 (M+1).

【 0 5 5 8 】



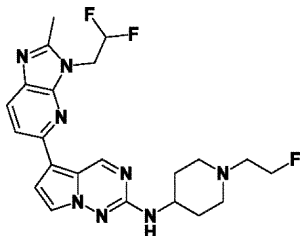
1848

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1848。
濃黄色固体(46 mg、0.104 mmol、収率44.6%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.71 - 1.81 (1 H, m), 1.98 (1 H, td, $J=11.23, 3.29$ Hz), 2.17 (3 H, s), 2.55 - 2.59 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.77 (1 H, br d, $J=11.23$ Hz), 3.18 - 3.27 (1 H, m), 3.30 - 3.37 (1 H, m), 3.50 (1 H, td, $J=11.16, 2.33$ Hz), 3.67 - 3.75 (1 H, m), 3.79 (1 H, dt, $J=9.72, 1.44$ Hz), 4.84 (2 H, td, $J=16.08, 2.87$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.91 (1 H, t, $J=6.02$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ m/z 443.2 (M+1).

【 0 5 5 9 】



1849

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1849。

黄色固体(2.4 mg、0.005 mmol、収率2.4%)。

10

20

30

40

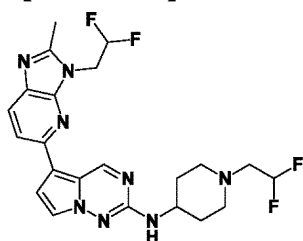
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.62 (2 H, m), 1.92 (2 H, br d, *J*=10.95 Hz), 2.07 - 2.19 (2 H, m), 2.62 (2 H, dt, *J*=28.25, 4.90 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.89 (2 H, br d, *J*=11.77 Hz), 3.54 - 3.67 (1 H, m), 4.53 (2 H, dt, *J*=48.00, 5.00 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.60 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₅F₃N₈ *m/z* 459.3 (M+1).

【 0 5 6 0 】

10



1850

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1850。

20

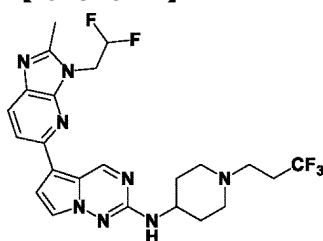
黄色固体(32 mg、0.067 mmol、収率28.1%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.49 - 1.62 (2 H, m), 1.91 (2 H, br d, *J*=10.68 Hz), 2.27 (2 H, br t, *J*=10.13 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.68 - 2.81 (2 H, m), 2.91 (2 H, br d, *J*=8.76 Hz), 3.60 (1 H, br d, *J*=4.11 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.14 (1 H, tt, *J*=55.12, 3.85 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.57 - 6.63 (1 H, m), 6.82 (1 H, br d, *J*=6.84 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₄F₄N₈ *m/z* 477.2 (M+1).

30

【 0 5 6 1 】



1851

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1851。

黄色固体(7 mg、0.014 mmol、収率10.8%)。

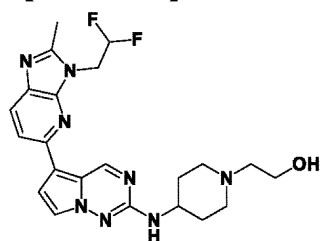
50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.46 - 1.60 (2 H, m), 1.87 - 1.97 (2 H, m), 2.02 - 2.12 (2 H, m), 2.40 - 2.48 (2 H, m), 2.51 - 2.56 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.88 (2 H, br d, $J=11.50$ Hz), 3.55 - 3.67 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.02, 2.74$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_8$ m/z 509.2 ($\text{M}+1$).

[0 5 6 2]

10



1852

2-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オール 1852。

20

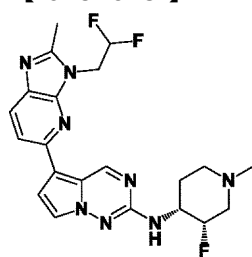
明褐色固体(13 mg、0.029 mmol、収率12.9%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.47 - 1.61 (2 H, m), 1.91 (2 H, br d, $J=10.95$ Hz), 2.08 (2 H, br s), 2.33 - 2.44 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.88 (2 H, br d, $J=10.68$ Hz), 3.44 - 3.53 (2 H, m), 3.54 - 3.66 (1 H, m), 4.38 (1 H, br s), 4.83 (2 H, td, $J=15.95, 2.87$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.81 (1 H, br d, $J=7.94$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ m/z 457.2 ($\text{M}+1$).

30

[0 5 6 3]



1853

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1853。

黄色固体(2 mg、0.005 mmol、収率3.7%)。

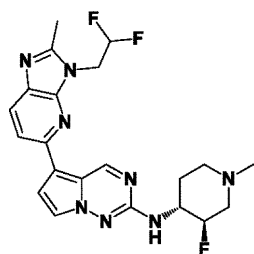
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.68 - 1.75 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J*=12.14, 3.56 Hz), 2.03 - 2.10 (1 H, m), 2.12 - 2.25 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.81 (1 H, br d, *J*=12.32 Hz), 3.01 - 3.10 (1 H, m), 3.70 - 3.87 (1 H, m), 4.79 - 4.97 (2 H, m), 4.84 (1 H, br d, *J*=3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.86 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₈ *m/z* 445.2 (M+1).

【 0 5 6 4 】

10



1854

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1854。

20

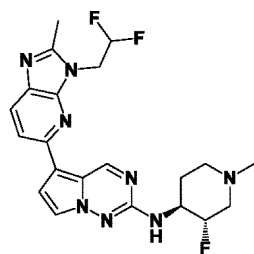
黄色固体(2.5 mg、0.006 mmol、収率4.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.62 (1 H, m), 1.94 - 2.05 (2 H, m), 2.08 (1 H, dt, *J*=9.92, 5.03 Hz), 2.24 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.71 (1 H, br d, *J*=11.22 Hz), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 3.77 - 3.92 (1 H, m), 4.59 (1 H, dtd, *J*=49.90, 9.24, 4.52 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.04 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.67 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₈ *m/z* 445.2 (M+1).

30

【 0 5 6 5 】



1855

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1855。

黄色固体(4 mg、0.009 mmol、収率7.4%)。

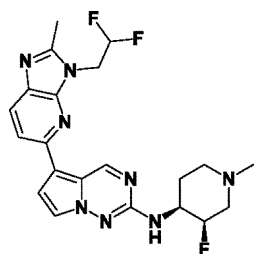
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.49 - 1.62 (1 H, m), 1.94 - 2.05 (2 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.71 (1 H, br d, *J*=11.22 Hz), 3.06 - 3.11 (1 H, m), 3.78 - 3.91 (1 H, m), 4.59 (1 H, dtd, *J*=49.65, 9.31, 9.31, 4.65 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.03 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₈ *m/z* 445.2 (M+1).

【 0 5 6 6 】

10



1856

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1856。

20

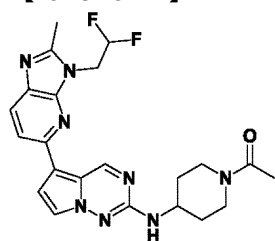
黄色固体(4 mg、0.009 mmol、収率8.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.67 - 1.78 (1 H, m), 1.93 (1 H, qd, *J*=12.18, 3.70 Hz), 2.04 - 2.12 (1 H, m), 2.13 - 2.26 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.81 (1 H, br d, *J*=11.23 Hz), 3.01 - 3.12 (1 H, m), 3.71 - 3.89 (1 H, m), 4.80 - 4.97 (2 H, m), 4.84 (1 H, d, *J*=3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.86 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₈ *m/z* 445.2 (M+1).

30

【 0 5 6 7 】



1857

40

1-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン1857。

黄色固体(5 mg、0.011 mmol、収率3.7%)。

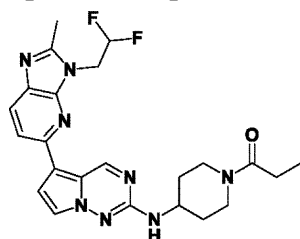
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.40 (1 H, m), 1.41 - 1.52 (1 H, m), 1.89 - 1.96 (1 H, m), 1.99 (1 H, br d, *J*=12.87 Hz), 2.02 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.73 - 2.84 (1 H, m), 3.12 - 3.23 (1 H, m), 3.79 - 3.84 (1 H, m), 3.84 - 3.90 (1 H, m), 4.28 (1 H, br d, *J*=13.96 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (2 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₄F₂N₈O *m/z* 455.2 (M+1).

10

【 0 5 6 8 】



1858

20

1-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 1858。

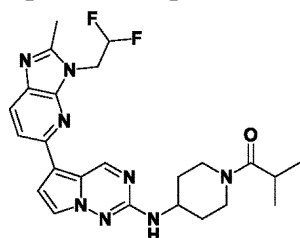
明橙色固体 (5 mg、0.011 mmol、収率 37.2%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (3 H, t, *J*=7.39 Hz), 1.30 - 1.39 (1 H, m), 1.39 - 1.49 (1 H, m), 1.88 - 2.03 (2 H, m), 2.33 (2 H, q, *J*=7.39 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.77 (1 H, br t, *J*=11.23 Hz), 3.14 (1 H, br t, *J*=11.64 Hz), 3.81 - 3.91 (2 H, m), 4.30 (1 H, br d, *J*=12.59 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.90 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆F₂N₈O *m/z* 469.2 (M+1).

30

【 0 5 6 9 】



1859

40

1-(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン 1859。

黄色固体 (5 mg、0.010 mmol、収率 5.1%)。

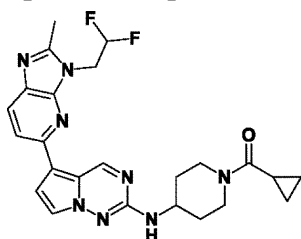
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.98 - 1.04 (6 H, m), 1.28 - 1.39 (1 H, m), 1.40 - 1.50 (1 H, m), 1.94 (1 H, br d, *J*=10.95 Hz), 2.01 (1 H, br d, *J*=11.50 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.72 - 2.80 (1 H, m), 2.87 - 2.94 (1 H, m), 3.18 (1 H, br t, *J*=11.64 Hz), 3.81 - 3.90 (1 H, m), 3.95 (1 H, br d, *J*=13.96 Hz), 4.28 - 4.39 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.60 Hz), 6.55 (2 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈F₂N₈O *m/z* 483.2 (M+1).

10

【 0 5 7 0 】



1860

20

シクロプロピル((4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタン)1860。

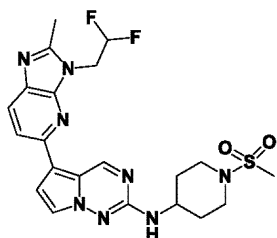
黄色固体(19 mg、0.040 mmol、収率14.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.65 - 0.78 (4 H, m), 1.30 - 1.41 (1 H, m), 1.43 - 1.54 (1 H, m), 1.90 - 1.97 (1 H, m), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.75 - 2.86 (1 H, m), 3.21 - 3.29 (1 H, m), 3.84 - 3.97 (1 H, m), 4.18 - 4.34 (2 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 3.15 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₆F₂N₈O *m/z* 481.2 (M+1).

30

【 0 5 7 1 】



1861

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1861。

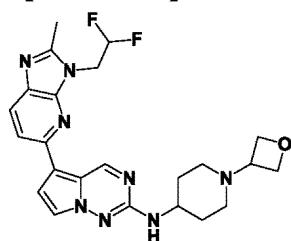
帯黄白色固体(58 mg、0.118 mmol、収率55.3%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53 - 1.67 (2 H, m), 1.98 - 2.09 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.87 - 2.94 (2 H, m), 2.89 (3 H, s), 3.51 - 3.59 (2 H, m), 3.72 - 3.83 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.08$, 2.87 Hz), 6.55 (2 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.97 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.72 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ m/z 491.2 (M+1).

【 0 5 7 2 】

10



1862

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1862。

20

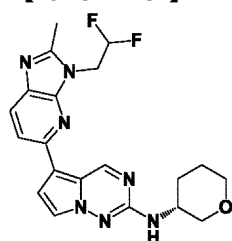
黄色固体(31 mg、0.066 mmol、収率28.8%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.49 - 1.62 (2 H, m), 1.88 (2 H, br t, $J=11.64$ Hz), 1.93 (2 H, br d, $J=12.32$ Hz), 2.61 (3 H, s), 2.69 (2 H, br d, $J=11.22$ Hz), 3.39 (1 H, quin, $J=6.43$ Hz), 3.55 - 3.68 (1 H, m), 4.42 (2 H, t, $J=6.02$ Hz), 4.53 (2 H, t, $J=6.57$ Hz), 4.83 (2 H, td, $J=15.95$, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60$, 3.00 Hz), 6.85 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ m/z 469.25 (M+1).

30

【 0 5 7 3 】



1863

40

(R)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1863。

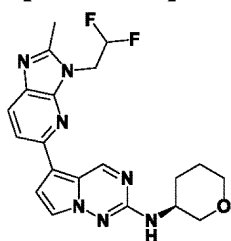
帯黄白色固体(48 mg、0.116 mmol、収率53.1%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.65 (2 H, m), 1.67 - 1.78 (1 H, m), 1.95 - 2.05 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.14 (1 H, dd, $J=10.40, 9.31$ Hz), 3.27 - 3.32 (1 H, m), 3.72 - 3.83 (2 H, m), 3.90 - 4.01 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.08, 2.87$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 414.2 (M+1).

【 0 5 7 4 】

10



1864

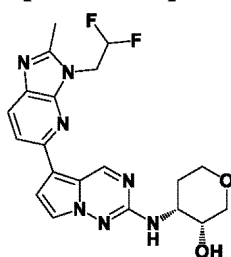
(S)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1864。帯黄白色固体(59 mg、0.143 mmol、収率77.1%)。

20

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.64 (2 H, m), 1.68 - 1.77 (1 H, m), 1.96 - 2.05 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.14 (1 H, dd, $J=10.68, 9.31$ Hz), 3.27 - 3.32 (1 H, m), 3.71 - 3.82 (2 H, m), 3.90 - 3.99 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, $J=16.02, 3.01$ Hz), 6.55 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 414.2 (M+1).

30

【 0 5 7 5 】



1865

40

(3R,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール1865。黄色固体(116 mg、0.270 mmol、収率84.6%)。

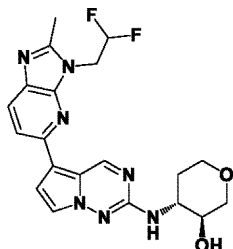
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.67 (1 H, br dd, *J*=13.28, 3.15 Hz), 1.84 - 2.00 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.42 (1 H, td, *J*=11.36, 2.19 Hz), 3.49 (1 H, dd, *J*=11.77, 1.37 Hz), 3.76 (1 H, dd, *J*=11.77, 3.01 Hz), 3.79 - 3.85 (2 H, m), 3.89 (1 H, ddt, *J*=11.05, 7.43, 3.90, 3.90 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 4.95 (1 H, d, *J*=4.93 Hz), 6.20 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.67 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O₂ *m/z* 430.2 (M+1).

10

【 0 5 7 6 】



1866

20

(3*S*, 4*R*)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2*H*-ピラン-3-オール 1866。

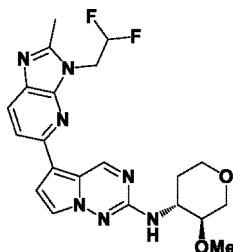
黄色固体(70 mg、0.163 mmol、収率78.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.58 (1 H, m), 1.98 - 2.09 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.07 (1 H, dd, *J*=10.95, 9.86 Hz), 3.34 - 3.39 (1 H, m), 3.45 - 3.58 (1 H, m), 3.64 - 3.75 (1 H, m), 3.78 - 3.88 (2 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.08, 2.87 Hz), 4.96 (1 H, d, *J*=5.48 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.76 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₂N₇O₂ *m/z* 430.2 (M+1).

30

【 0 5 7 7 】



1867

40

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)-*N*-((3*S*, 4*R*)-3-メトキシテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1867。

帯黄白色固体(69 mg、0.156 mmol、収率75.0%)。

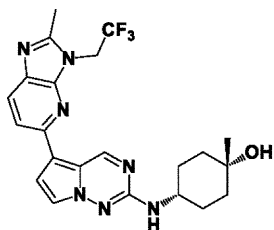
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.61 (1 H, m), 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.11 (1 H, dd, *J*=11.23, 9.03 Hz), 3.28 (1 H, td, *J*=8.90, 4.38 Hz), 3.34 (3 H, s), 3.38 (1 H, td, *J*=11.29, 2.33 Hz), 3.78 - 3.91 (2 H, m), 4.03 (1 H, dd, *J*=11.23, 4.38 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.99 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₂N₇O₂ *m/z* 444.2 (M+1).

10

【 0 5 7 8 】



1868

20

cis-1-メチル-4-((5-(2-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール 1868。

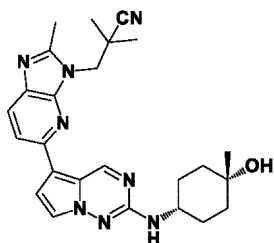
黄色固体(12.1 mg、0.026 mmol、収率13.7%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.32 - 1.42 (2 H, m), 1.59 (2 H, br d, *J*=12.59 Hz), 1.63 - 1.77 (4 H, m), 2.63 (3 H, s), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 4.02 (1 H, s), 5.30 - 5.39 (2 H, m), 6.75 (1 H, br d, *J*=7.67 Hz), 7.23 (1 H, br s), 7.63 (1 H, br s), 7.76 (1 H, br d, *J*=8.21 Hz), 7.97 (1 H, br d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₄F₃N₇O *m/z* 460.2 (M+1).

30

【 0 5 7 9 】



1869

40

3-(5-(2-((cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル 1869。

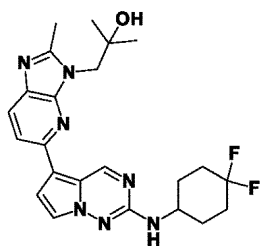
黄色固体(17.2 mg、0.038 mmol、収率15.8%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, $J=13.07$, 4.24 Hz), 1.50 (6 H, s), 1.58 (2 H, br d, $J=12.05$ Hz), 1.61 - 1.69 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 2.69 (3 H, s), 3.46 - 3.59 (1 H, m), 4.02 (1 H, br s), 4.57 (2 H, s), 6.78 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.94 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.79 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$ m/z 459.3 ($M+1$).

【 0 5 8 0 】

10



1870

1-(5-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 1870。

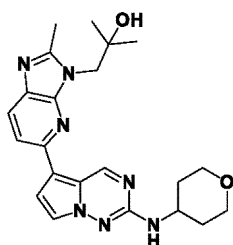
20

黄色固体(12.2 mg、0.027 mmol、収率13.7%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (6 H, s), 1.57 - 1.71 (2 H, m), 1.87 - 2.03 (4 H, m), 2.04 - 2.16 (2 H, m), 2.64 (3 H, s), 3.74 - 3.88 (1 H, m), 4.23 (2 H, s), 4.86 (1 H, br s), 7.00 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J=8.76$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.77 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 456.3 ($M+1$).

30

【 0 5 8 1 】



1871

40

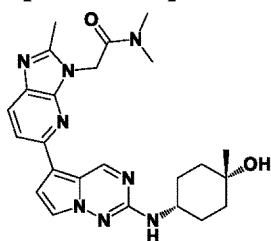
2-メチル-1-(2-メチル-5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール 1871。

黄色固体(15.9 mg、0.038 mmol、収率17.3%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (6 H, s), 1.46 - 1.60 (2 H, m), 1.91 (2 H, br dd, $J=12.59, 2.19$ Hz), 2.64 (3 H, s), 3.41 (2 H, td, $J=11.50, 2.19$ Hz), 3.72 - 3.85 (1 H, m), 3.85 - 3.94 (2 H, m), 4.23 (2 H, s), 4.86 (1 H, s), 6.95 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.22 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.89 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.76 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 422.2 (M+1).

【 0 5 8 2 】

10



1872

2-(5-(2-((cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド1872。

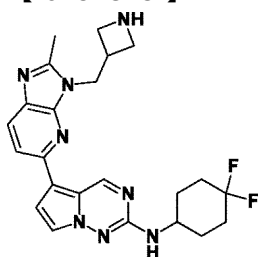
20

黄色固体(23.9 mg、0.052 mmol、収率25.5%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, $J=13.07, 4.24$ Hz), 1.58 (2 H, br d, $J=12.32$ Hz), 1.62 - 1.69 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.89 (3 H, s), 3.23 (3 H, s), 3.46 - 3.58 (1 H, m), 4.01 (1 H, s), 5.27 (2 H, s), 6.77 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.61 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.91 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.59 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2$ m/z 463.3 (M+1).

30

【 0 5 8 3 】



1873

40

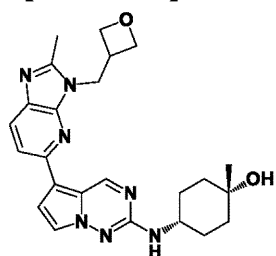
5-(3-(アゼチジン-3-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1873。
黄色固体(18.0 mg、0.040 mmol、収率34.3%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.57 - 1.71 (2 H, m), 1.86 - 2.03 (4 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.07 - 3.19 (2 H, m), 3.36 - 3.46 (1 H, m), 3.49 (2 H, br t, $J=7.39$ Hz), 3.78 - 3.90 (1 H, m), 4.54 (2 H, br d, $J=7.39$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 7.24 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.70 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 9.79 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_8$ m/z 453.2 (M+1).

【 0 5 8 4 】

10



1875

cis-1-メチル-4-((5-(2-メチル-3-(オキセタン-3-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1875。

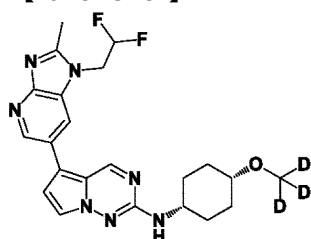
20

帯黄白色固体(19.9 mg、0.045 mmol、収率19.8%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.37 (2 H, td, $J=13.00, 4.38$ Hz), 1.59 (2 H, br d, $J=12.05$ Hz), 1.62 - 1.69 (2 H, m), 1.70 - 1.75 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.47 - 3.60 (2 H, m), 4.02 (1 H, br s), 4.53 (2 H, t, $J=5.89$ Hz), 4.62 - 4.67 (4 H, m), 6.78 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J=8.49$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=8.21$ Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 448.3 (M+1).

30

【 0 5 8 5 】



1876

40

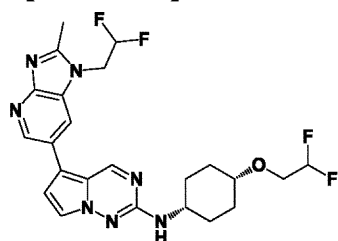
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(cis-4-(メトキシ- d_3)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1876。明褐色固体(62 mg、0.140 mmol、収率41.6%)。

50

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 - 1.55 (2 H, m), 1.55 - 1.66 (2 H, m), 1.66 - 1.75 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.59 - 3.70 (1 H, m), 4.90 (2 H, td, $J=15.95, 2.87$ Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}[\text{2H}_3]\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 445.1 (M+1).

【 0 5 8 6 】

10



1877

N-(cis-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)シクロヘキシル)-5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1877。

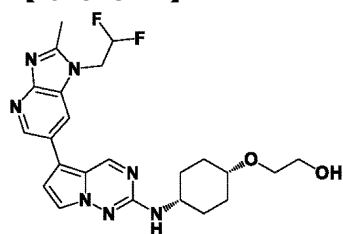
20

黄色固体(27 mg、0.055 mmol、収率20.6%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.60 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (2 H, m), 1.69 - 1.75 (2 H, m), 1.82 - 1.92 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.59 (1 H, br s), 3.62 - 3.69 (1 H, m), 3.67 (2 H, td, $J=15.06, 3.83$ Hz), 4.90 (2 H, td, $J=15.88, 2.74$ Hz), 6.13 (1 H, tt, $J=55.12, 3.85$ Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}$ m/z 492.2 (M+1).

30

【 0 5 8 7 】



1878

40

2-((cis-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタン-1-オール1878。

黄緑色固体(19 mg、0.040 mmol、収率20.5%)。

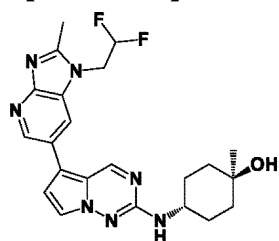
50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.60 - 1.75 (4 H, m), 1.79 - 1.89 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.39 - 3.42 (2 H, m), 3.46 - 3.52 (1 H, m), 3.50 - 3.53 (2 H, m), 3.59 - 3.71 (1 H, m), 4.51 (1 H, t, $J=5.48$ Hz), 4.90 (2 H, td, $J=15.88, 2.74$ Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 472.2 (M+1).

【 0 5 8 8 】

10



1879

trans-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 1879。

20

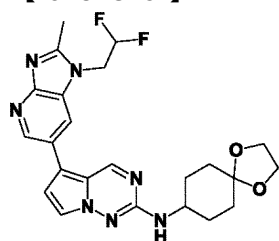
黄緑色固体(38 mg、0.086 mmol、収率28.0%)。

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.39 - 1.52 (4 H, m), 1.58 - 1.66 (2 H, m), 1.84 - 1.94 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.61 - 3.71 (1 H, m), 4.23 (1 H, s), 4.83 - 4.96 (2 H, m), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.72 (1 H, d, $J=7.67$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ m/z 442.2 (M+1).

30

【 0 5 8 9 】



1880

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-6-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1880。

明黄色固体(36 mg、0.077 mmol、収率26.6%)。

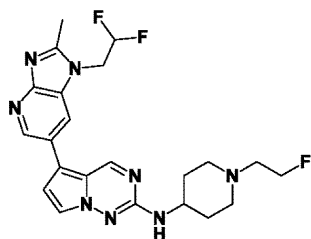
50

^1H NMR (499 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.51 - 1.67 (4 H, m), 1.70 - 1.78 (2 H, m), 1.88 - 1.97 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 3.61 - 3.75 (1 H, m), 3.81 - 3.92 (4 H, m), 4.90 (2 H, td, $J=15.81, 2.87$ Hz), 6.52 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 9.10 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$ m/z 470.2 (M+1).

【 0 5 9 0 】

10



1881

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1881。

20

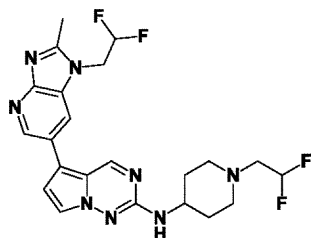
黄色固体(7 mg、0.015 mmol、収率13.1%)。

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.48 - 1.60 (2 H, m), 1.91 (2 H, br d, $J=13.42$ Hz), 2.12 (2 H, br t, $J=10.95$ Hz), 2.62 (2 H, dt, $J=28.52, 4.93$ Hz), 2.62 (3 H, s), 2.89 (2 H, br d, $J=11.77$ Hz), 3.53 - 3.65 (1 H, m), 4.53 (2 H, dt, $J=47.65, 4.95$ Hz), 4.90 (2 H, td, $J=15.81, 2.33$ Hz), 6.53 (1 H, tt, $J=54.40, 3.00$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.98 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_8$ m/z 459.2 (M+1).

30

【 0 5 9 1 】



1882

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1882。

黄色固体(18 mg、0.038 mmol、収率34.0%)。

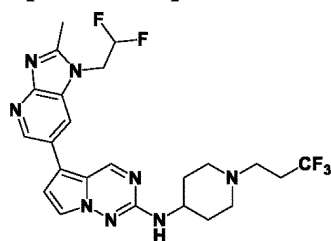
50

^1H NMR (499 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 1.48 - 1.62 (2 H, m), 1.90 (2 H, br d, $J=13.14$ Hz), 2.22 - 2.32 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.73 (2 H, td, $J=15.61, 4.38$ Hz), 2.91 (2 H, br d, $J=11.77$ Hz), 3.53 - 3.65 (1 H, m), 4.85 - 4.97 (2 H, m), 6.14 (1 H, tt, $J=55.95, 4.10$ Hz), 6.53 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.85 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.98 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_8$ m/z 477.2 (M+1).

【 0 5 9 2 】

10



1883

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1883。

20

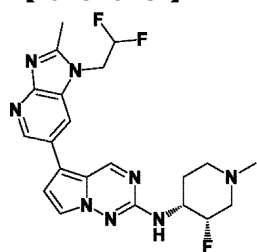
濃黄色固体(13 mg、0.026 mmol、収率16.7%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.59 (2 H, m), 1.87 - 1.96 (2 H, m), 2.01 - 2.10 (2 H, m), 2.41 - 2.48 (2 H, m), 2.52 - 2.56 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.88 (2 H, br d, $J=11.50$ Hz), 3.52 - 3.65 (1 H, m), 4.84 - 4.97 (2 H, m), 6.53 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.84 (1 H, d, $J=7.94$ Hz), 6.98 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.11 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_8$ m/z 509.2 (M+1).

30

【 0 5 9 3 】



1884

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1884。

濃黄色固体(16 mg、0.036 mmol、収率29.5%)。

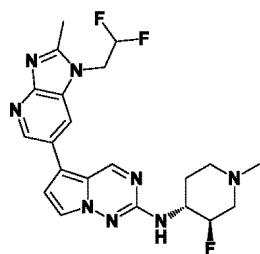
50

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.74 (1 H, br d, $J=11.77$ Hz), 1.91 - 2.03 (1 H, m), 2.07 - 2.35 (2 H, m), 2.25 (3 H, br s), 2.63 (3 H, s), 2.87 (1 H, br d, $J=2.74$ Hz), 3.09 - 3.23 (1 H, m), 3.73 - 3.92 (1 H, m), 4.86 - 5.02 (2 H, m), 4.91 (1 H, br d, $J=2.74$ Hz), 6.53 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 6.93 (1 H, br d, $J=5.20$ Hz), 7.02 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.67 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.15 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_8$ m/z 445.2 (M+1).

【 0 5 9 4 】

10



1885

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン)1885。

20

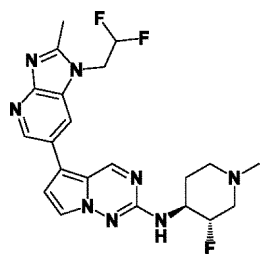
濃黄色固体(16 mg、0.036 mmol、収率29.5%)。

^1H NMR (499 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.46 - 1.66 (1 H, m), 1.94 - 2.16 (3 H, m), 2.26 (3 H, br s), 2.63 (3 H, s), 2.69 - 2.83 (1 H, m), 3.08 - 3.19 (1 H, m), 3.78 - 3.93 (1 H, m), 4.50 - 4.74 (1 H, m), 4.85 - 4.95 (2 H, m), 6.53 (1 H, tt, $J=54.60, 3.00$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.08 (1 H, br d, $J=7.94$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 8.24 (1 H, d, $J=1.64$ Hz), 8.67 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_8$ m/z 445.2 (M+1).

30

【 0 5 9 5 】



1886

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン)1886。

濃黄色固体(19 mg、0.043 mmol、収率35.1%)。

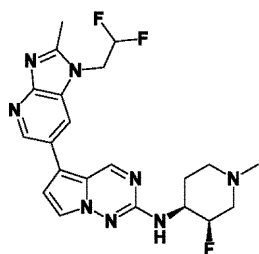
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.66 (1 H, m), 1.93 - 2.16 (3 H, m), 2.26 (3 H, br s), 2.63 (3 H, s), 2.67 - 2.81 (1 H, m), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 3.76 - 3.90 (1 H, m), 4.50 - 4.73 (1 H, m), 4.91 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.08 (1 H, br d, *J*=7.67 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.67 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.14 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₈ *m/z* 445.2 (M+1).

【 0 5 9 6 】

10



1887

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1887。

20

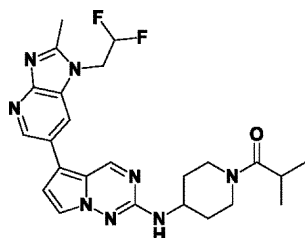
濃黄色固体(16 mg、0.036 mmol、収率33.8%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71 (1 H, br dd, *J*=8.49, 3.83 Hz), 1.93 (1 H, qd, *J*=12.14, 3.56 Hz), 2.02 - 2.11 (1 H, m), 2.12 - 2.26 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.63 (3 H, s), 2.81 (1 H, br d, *J*=11.22 Hz), 3.00 - 3.12 (1 H, m), 3.70 - 3.86 (1 H, m), 4.87 (1 H, br d, *J*=3.29 Hz), 4.89 - 4.98 (2 H, m), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.67 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.15 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₃N₈ *m/z* 445.2 (M+1).

30

【 0 5 9 7 】



1888

40

1-(4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン1888。

明褐色固体(5 mg、0.010 mmol、収率5.1%)。

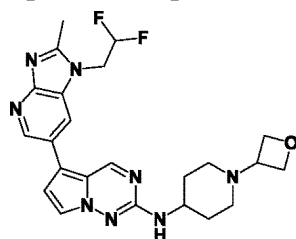
50

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 0.94 - 1.06 (6 H, m), 1.34 (1 H, q, *J*=10.22 Hz), 1.44 (1 H, q, *J*=10.31 Hz), 1.94 (1 H, br d, *J*=12.32 Hz), 2.01 (1 H, br d, *J*=11.77 Hz), 2.63 (3 H, s), 2.71 - 2.81 (1 H, m), 2.90 (1 H, spt, *J*=6.71 Hz), 3.17 (1 H, br t, *J*=12.05 Hz), 3.79 - 3.91 (1 H, m), 3.95 (1 H, br d, *J*=12.87 Hz), 4.32 (1 H, br d, *J*=12.59 Hz), 4.91 (2 H, td, *J*=15.74, 2.46 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.92 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.00 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.13 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈F₂N₈O *m/z* 483.2 (M+1).

10

【 0 5 9 8 】



1889

20

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1889。

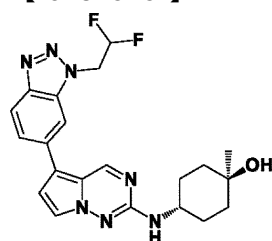
濃黄色固体(29 mg、0.062 mmol、収率54.5%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 - 1.61 (2 H, m), 1.87 (2 H, br t, *J*=11.36 Hz), 1.93 (2 H, br d, *J*=10.95 Hz), 2.62 (3 H, s), 2.69 (2 H, br d, *J*=10.13 Hz), 3.35 - 3.43 (1 H, m), 3.54 - 3.67 (1 H, m), 4.43 (2 H, br t, *J*=5.89 Hz), 4.53 (2 H, t, *J*=6.43 Hz), 4.84 - 4.97 (2 H, m), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.88 (1 H, br d, *J*=7.67 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.23 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.12 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆F₂N₈O *m/z* 469.3 (M+1).

30

【 0 5 9 9 】



1890

40

trans-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール 1890。

黄色固体(5 mg、0.012 mmol、収率8.9%)。

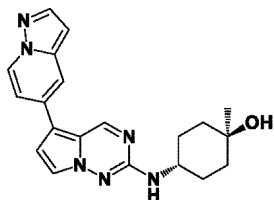
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.15 (3 H, s), 1.39 - 1.53 (4 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.84 - 1.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, br dd, *J*=8.35, 3.97 Hz), 4.24 (1 H, s), 5.38 (2 H, td, *J*=15.54, 3.15 Hz), 6.62 (1 H, tt, *J*=54.30, 3.15 Hz), 6.79 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.03 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 - 7.78 (2 H, m), 8.10 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₃F₂N₇O *m/z* 428.2 (M+1).

【 0 6 0 0 】

10



1891

trans-1-メチル-4-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール1891。

黄色固体(80mg、0.221mmol、収率71.8%)。

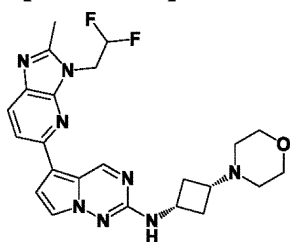
20

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.14 (3 H, s), 1.36 - 1.52 (4 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (2 H, m), 3.64 (1 H, br dd, *J*=7.67, 3.56 Hz), 4.24 (1 H, s), 6.59 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 6.83 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.21 (1 H, dd, *J*=7.26, 1.78 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 8.67 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 9.16 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂N₆O *m/z* 363.2 (M+1).

【 0 6 0 1 】

30



1892

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1893。

黄色固体(37mg、0.079mmol、収率11.4%)。

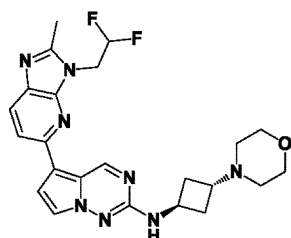
40

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.02 - 2.13 (2 H, m), 2.18 - 2.35 (6 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.79 - 2.87 (1 H, m), 3.60 (4 H, br s), 4.12 - 4.21 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.29 (1 H, br d, *J*=6.57 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆F₂N₈O *m/z* 469.2 (M+1).

【 0 6 0 2 】

50



1893

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(trans-3-モルホリノシクロブチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1893。 10

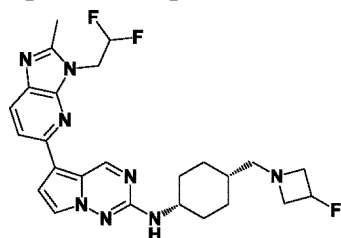
黄色固体(32mg、0.068mmol、収率9.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.75 - 1.86 (2 H, m), 2.26 (4 H, br s), 2.40 - 2.48 (3 H, m), 2.60 (3 H, s), 3.54 - 3.63 (4 H, m), 3.89 - 4.00 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.08, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.18 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆F₂N₈O *m/z* 469.2 (*M*+1).

20

【0603】



1894

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(cis-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1894。 30

黄色固体(5.7mg、0.011mmol、収率22.1%)。

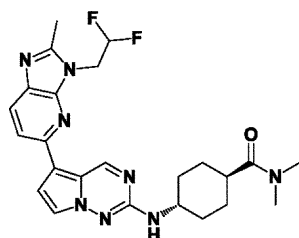
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.48 (5 H, br s), 1.53 - 1.63 (2 H, m), 1.68 (2 H, br s), 2.37 - 2.44 (1 H, m), 2.51 - 2.53 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.93 - 3.12 (2 H, m), 3.47 - 3.63 (2 H, m), 3.79 (1 H, br d, *J*=3.29 Hz), 4.82 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 5.05 - 5.28 (1 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.69 (1 H, br d, *J*=7.12 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₉F₃N₈ *m/z* 250.2 (*M*/2+1). 40

40

【0604】

50



1895

trans-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド1895。

黄色固体(8mg、0.017mmol、収率6.1%)。

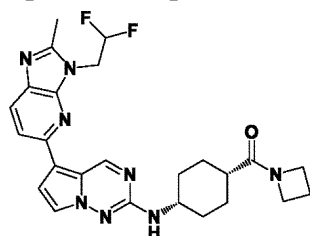
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.40 (2 H, m), 1.34 - 1.34 (2 H, m), 1.40 - 1.51 (2 H, m), 1.74 (2 H, br d, *J*=12.05 Hz), 2.05 (2 H, br dd, *J*=12.18, 2.60 Hz), 2.56 (1 H, tt, *J*=11.64, 3.42 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 3.02 (3 H, s), 3.51 - 3.65 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₈F₂N₈O *m/z* 483.2 (M+1).

10

20

【0605】



1896

アゼチジン-1-イル(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノン1896。

黄色固体(7mg、0.014mmol、収率14.3%)。

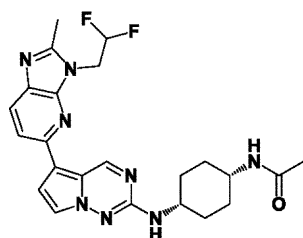
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.42 - 1.50 (2 H, m), 1.57 - 1.66 (2 H, m), 1.73 - 1.83 (2 H, m), 1.92 (2 H, dt, *J*=6.64, 3.39 Hz), 2.13 - 2.22 (2 H, m), 2.31 (1 H, tt, *J*=8.62, 4.11 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.75 - 3.80 (1 H, m), 3.82 (2 H, t, *J*=7.67 Hz), 4.15 (2 H, t, *J*=7.53 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.60 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=6.30 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₆F₂N₈O *m/z* 495.3 (M+1).

40

【0606】

50



1898

N-(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド 1898。

黄色固体(60 mg、0.128 mmol、収率72.8%)。

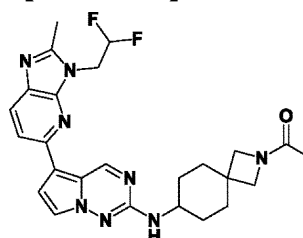
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.52 - 1.59 (2 H, m), 1.61 - 1.73 (4 H, m), 1.74 - 1.80 (2 H, m), 1.82 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 3.68 (2 H, br d, *J*=3.29 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.72 (1 H, d, *J*=6.57 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.71 - 7.75 (1 H, m), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₈F₂N₈O *m/z* 469.2 (M+1).

10

20

【 0 6 0 7 】



1899

1-(7-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エタン-1-オン 1899。

黄色固体(33 mg、0.067 mmol、収率54.9%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

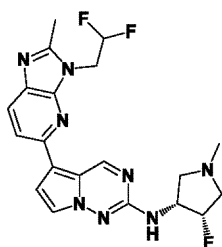
*d*₆) δ ppm 1.27 - 1.41 (2 H, m), 1.50 - 1.62 (2 H, m), 1.73 - 1.79 (3 H, m), 1.88 (4 H, br d, *J*=10.13 Hz), 2.60 (3 H, s), 3.45 - 3.55 (2 H, m), 3.55 - 3.66 (1 H, m), 3.70 - 3.85 (2 H, m), 4.77 - 4.90 (2 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.74 (1 H, dd, *J*=12.05, 7.94 Hz), 7.23 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.65 (1 H, t, *J*=3.01 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₈F₂N₈O *m/z* 495.25 (M+1).

30

40

【 0 6 0 8 】

50



1900

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1900。

黄色固体(36mg、0.084mmol、収率26.3%)。

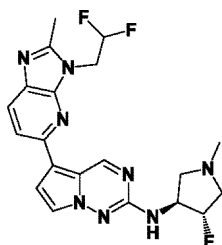
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.33 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.62 - 2.72 (2 H, m), 2.95 (1 H, br t, *J*=8.21 Hz), 3.15 (1 H, ddd, *J*=30.20, 11.77, 4.65 Hz), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 5.22 (1 H, dtd, *J*=55.70, 4.86, 4.86, 2.05 Hz), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₃N₈ *m/z* 431.2 (M+1).

10

20

【 0 6 0 9 】



1901

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1901。

黄色固体(34mg、0.079mmol、収率24.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

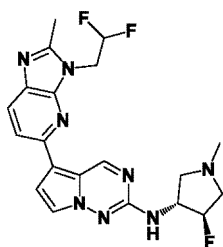
*d*₆) δ ppm 2.24 - 2.30 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.62 - 2.75 (1 H, m), 2.88 - 3.01 (1 H, m), 3.24 - 3.30 (1 H, m), 4.24 - 4.35 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 3.01 Hz), 5.09 (1 H, dd, *J*=53.20, 4.70 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₃N₈ *m/z* 431.2 (M+1).

30

40

【 0 6 1 0 】

50



1902

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1902。

黄色固体(28mg、0.065mmol、収率20.4%)。

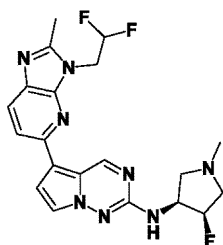
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.34 (4 H, br s), 2.61 (3 H, s), 2.66 - 2.80 (1 H, m), 2.91 - 3.05 (1 H, m), 3.28 - 3.31 (1 H, m), 4.24 - 4.38 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.08, 2.87 Hz), 5.10 (1 H, dd, *J*=53.20, 4.25 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₃N₈ *m/z* 431.2 (M+1).

10

20

【 0 6 1 1 】



1903

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1903。

黄色固体(35mg、0.081mmol、収率25.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

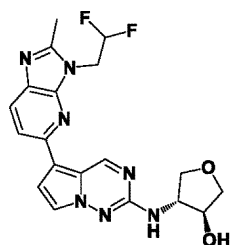
*d*₆) δ ppm 2.33 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 2.63 - 2.73 (2 H, m), 2.95 (1 H, t, *J*=8.21 Hz), 3.16 (1 H, ddd, *J*=30.20, 11.77, 4.65 Hz), 4.23 - 4.37 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 5.22 (1 H, dtd, *J*=55.65, 4.77, 4.77, 1.64 Hz), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=7.67 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁F₃N₈ *m/z* 431.2 (M+1).

30

40

【 0 6 1 2 】

50



1906

(3S,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロフラン-3-オール1906。

黄色固体(80mg、0.193mmol、収率57.6%)。

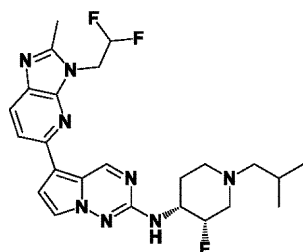
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.61 (3 H, s), 3.55 (1 H, dd, *J*=9.31, 2.19 Hz), 3.64 - 3.73 (1 H, m), 3.92 (1 H, dd, *J*=9.31, 4.38 Hz), 4.00 - 4.07 (2 H, m), 4.26 (1 H, td, *J*=4.04, 2.05 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.08, 2.87 Hz), 5.21 (1 H, d, *J*=4.11 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=6.02 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.68 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.72 (1 H, s); ESIMS found for C₁₉H₁₉F₂N₇O₂ *m/z* 416.2 (M+1).

10

20

【 0 6 1 3 】



1908

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1908。

黄色固体(22mg、0.045mmol、収率55.8%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

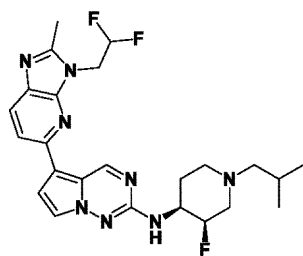
*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, br d, *J*=6.31 Hz), 1.65 - 1.83 (2 H, m), 1.86 - 1.99 (1 H, m), 2.02 - 2.11 (3 H, m), 2.12 - 2.26 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.85 (1 H, br d, *J*=10.70 Hz), 3.05 - 3.17 (1 H, m), 3.74 - 3.94 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.05, 2.47 Hz), 4.83 - 4.96 (1 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.85 (1 H, br d, *J*=7.96 Hz), 7.26 (1 H, br s), 7.66 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.23 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.23 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉F₃N₈ *m/z* 487.3 (M+1).

30

40

【 0 6 1 4 】

50



1909

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1909。

黄色固体(15mg、0.031mmol、収率35.7%)。

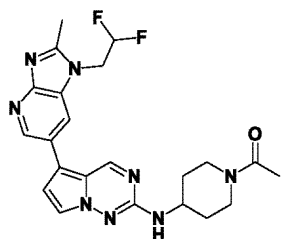
¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 0.86 (6 H, br d, *J*=6.31 Hz), 1.66 - 1.82 (2 H, m), 1.88 - 1.99 (1 H, m), 2.00 - 2.11 (3 H, m), 2.12 - 2.27 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.80 - 2.91 (1 H, m), 3.05 - 3.17 (1 H, m), 3.73 - 3.92 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=15.85, 2.61 Hz), 4.94 (1 H, br s), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.86 (1 H, br d, *J*=7.68 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.47 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₉F₃N₈ *m/z* 487.3 (M+1).

10

20

【 0 6 1 5 】



1910

1-(4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン1910。

明褐色固体(8mg、0.0178mmol、収率3.4%)。

¹H NMR (499 MHz,

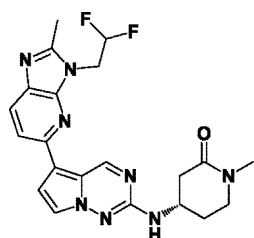
DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.39 (1 H, m), 1.40 - 1.53 (1 H, m), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.63 (3 H, s), 2.71 - 2.81 (1 H, m), 3.13 - 3.23 (1 H, m), 3.78 - 3.89 (2 H, m), 4.28 (1 H, br dd, *J*=13.42, 1.37 Hz), 4.91 (2 H, td, *J*=15.88, 2.74 Hz), 6.53 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 6.99 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 9.13 (1 H, s) ESIMS found for C₂₂H₂₄F₂N₈O *m/z* 455.2 (M+1).

30

40

【 0 6 1 6 】

50



1911

(S)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン 1911。

黄色固体(12 mg、0.027 mmol、収率67.9%)。

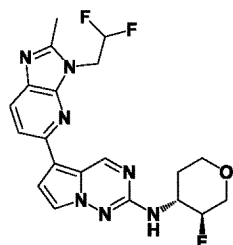
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.90 - 1.97 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.28 - 2.44 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.81 (3 H, s), 3.26 (1 H, dd, *J*=12.05, 7.94 Hz), 3.58 (1 H, dd, *J*=11.77, 4.93 Hz), 4.05 - 4.16 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.60 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₂F₂N₈O *m/z* 441.2 (M+1).

10

20

【 0 6 1 7 】



1912

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン 1912。

黄色固体(17 mg、0.039 mmol、収率62.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

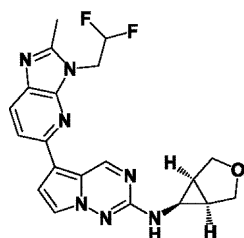
*d*₆) δ ppm 1.57 - 1.67 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.43 (1 H, ddd, *J*=11.43, 8.15, 6.16 Hz), 3.46 - 3.52 (1 H, m), 3.79 - 3.87 (1 H, m), 3.97 - 4.05 (1 H, m), 4.06 - 4.16 (1 H, m), 4.49 - 4.66 (1 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 7.17 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₀F₃N₇O *m/z* 432.2 (M+1).

30

40

【 0 6 1 8 】

50



1914

N-((1R,5S,6S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1914。

黄色固体(58mg、0.141mmol、収率80.0%)。

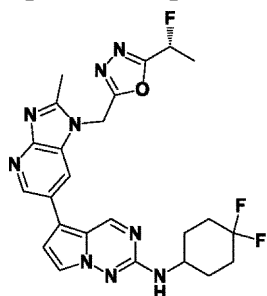
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.03 (2 H, d, *J*=6.84 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.89 (1 H, td, *J*=6.78, 3.42 Hz), 3.84 (4 H, s), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.57 (1 H, d, *J*=3.29 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₁₉F₂N₇O *m/z* 412.2 (M+1).

10

20

【 0 6 1 9 】



1915

(R)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(1-((5-(1-フルオロエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1915。

ベージュ色固体(15mg、0.029mmol、収率16.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

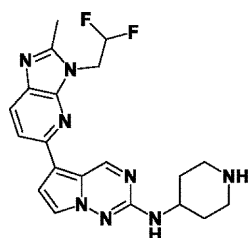
*d*₆) δ ppm 1.59 - 1.68 (2 H, m), 1.70 (3 H, dd, *J*=24.10, 6.55 Hz), 1.86 - 2.03 (4 H, m), 2.03 - 2.15 (2 H, m), 2.65 (3 H, s), 3.80 (1 H, br d, *J*=8.21 Hz), 5.97 (1 H, dq, *J*=47.15, 6.60 Hz), 6.04 (2 H, s), 6.96 - 7.01 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.28 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 8.69 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 9.13 (1 H, s); ESIMS found for C₂₄H₂₄F₃N₉O *m/z* 512.2 (M+1).

30

40

【 0 6 2 0 】

50



1916

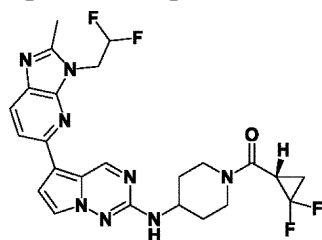
5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1916。 10

黄色固体(220mg、0.533mmol、収率58.2%)。

¹H NMR (499 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (2 H, qd, *J*=11.59, 3.83 Hz), 1.88 (2 H, br d, *J*=9.86 Hz), 2.51 - 2.55 (2 H, m), 2.60 (3 H, s), 2.96 (2 H, br d, *J*=12.32 Hz), 3.59 - 3.72 (1 H, m), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.60 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₂F₂N₈ *m/z* 413.2 (M+1). 20

【 0 6 2 1 】



1917

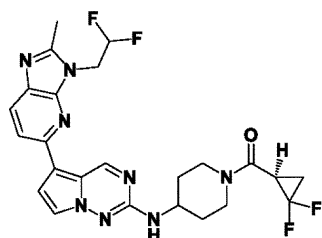
(S)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン1917。 30

黄色固体(9mg、0.017mmol、収率14.4%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.62 (2 H, m), 1.78 - 1.87 (1 H, m), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 1.97 (1 H, br d, *J*=13.42 Hz), 1.99 - 2.12 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.86 - 2.98 (1 H, m), 3.10 - 3.30 (2 H, m), 3.85 - 3.97 (1 H, m), 3.99 - 4.14 (1 H, m), 4.22 - 4.34 (1 H, m), 4.77 - 4.91 (2 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.97 (1 H, dd, *J*=7.80, 4.24 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=5.34, 2.60 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.72 (1 H, d, *J*=1.37 Hz); ESIMS found for C₂₄H₂₄F₄N₈O *m/z* 517.2 (M+1). 40

【 0 6 2 2 】



1918

(R)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン1918。

黄色固体(14 mg、0.027 mmol、収率22.4%)。

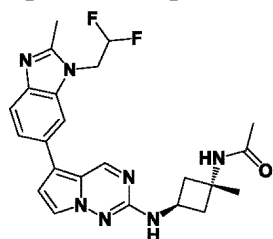
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.62 (2 H, m), 1.78 - 1.86 (1 H, m), 1.87 - 1.94 (1 H, m), 1.97 (1 H, br d, *J*=13.42 Hz), 1.99 - 2.12 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.85 - 2.98 (1 H, m), 3.10 - 3.31 (2 H, m), 3.86 - 3.97 (1 H, m), 3.99 - 4.13 (1 H, m), 4.28 (1 H, br t, *J*=12.32 Hz), 4.77 - 4.91 (2 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.97 (1 H, dd, *J*=7.94, 4.11 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=5.48, 2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.72 (1 H, d, *J*=1.37 Hz); ESIMS found for C₂₄H₂₄F₄N₈O *m/z* 517.2 (M+1).

10

20

【0623】



1920

N-((1*r*,3*r*)-3-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロブチル)アセトアミド1920。

黄色固体(23 mg、0.051 mmol、収率24.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

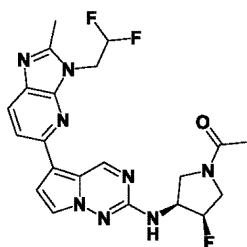
*d*₆) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.90 - 2.01 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.65 (2 H, ddd, *J*=10.20, 7.87, 2.74 Hz), 4.19 (1 H, sxt, *J*=7.83 Hz), 4.85 (2 H, td, *J*=15.88, 2.46 Hz), 6.49 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.16 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.45 (1 H, dd, *J*=8.35, 1.51 Hz), 7.57 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 9.06 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅F₂N₇O *m/z* 454.2 (M+1).

30

40

【0624】

50



1940

1-((3*S*,4*R*)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン1940。

黄色固体(9 mg、0.020 mmol、収率45.4%)。

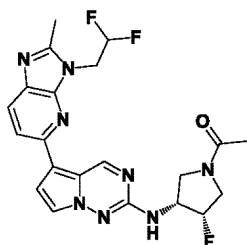
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.93 - 2.03 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.47 - 3.78 (2 H, m), 3.81 (0.5 H, s), 3.84 - 3.92 (1 H, m), 3.97 (0.5 H, t, *J*=9.03 Hz), 4.31 - 4.62 (1 H, m), 4.77 - 4.92 (2 H, m), 5.23 - 5.51 (1 H, m), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.26 - 7.32 (2 H, m), 7.70 (1 H, dd, *J*=4.65, 2.74 Hz), 7.76 (1 H, dd, *J*=8.35, 0.96 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.76 (1 H, d, *J*=3.83 Hz); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₃N₈O *m/z* 459.2 (M+1).

10

20

【 0 6 2 5 】



1941

1-((3*R*,4*S*)-3-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン1941。

黄色固体(8 mg、0.018 mmol、収率22.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

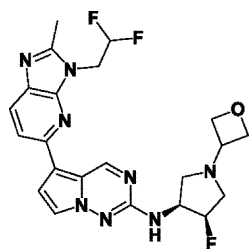
*d*₆) δ ppm 1.94 - 2.01 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 3.48 - 3.76 (2 H, m), 3.81 (0.5 H, s), 3.84 - 3.91 (1 H, m), 3.97 (0.5 H, t, *J*=9.03 Hz), 4.33 - 4.60 (1 H, m), 4.79 - 4.90 (2 H, m), 5.27 - 5.48 (1 H, m), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.27 - 7.32 (2 H, m), 7.70 (1 H, dd, *J*=4.65, 2.46 Hz), 7.76 (1 H, dd, *J*=8.35, 0.96 Hz), 7.97 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.76 (1 H, d, *J*=4.11 Hz); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₃N₈O *m/z* 459.2 (M+1).

30

40

【 0 6 2 6 】

50



1944

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1944。

黄色固体(80mg、0.169mmol、収率51.1%)。

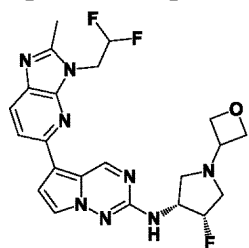
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.61 (3 H, s), 2.71 (1 H, t, *J*=9.17 Hz), 2.80 (1 H, dd, *J*=28.50, 11.20 Hz), 3.04 (1 H, t, *J*=8.21 Hz), 3.17 (1 H, ddd, *J*=33.45, 12.05, 4.40 Hz), 3.80 (1 H, quin, *J*=6.16 Hz), 4.23 - 4.40 (1 H, m), 4.48 (2 H, t, *J*=5.89 Hz), 4.60 (2 H, t, *J*=6.57 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 5.26 (1 H, dt, *J*=56.25, 3.55 Hz), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃F₃N₈O *m/z* 473.3 (M+1).

10

20

【0627】



1945

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1945。

黄色固体(59mg、0.125mmol、収率38.5%)。

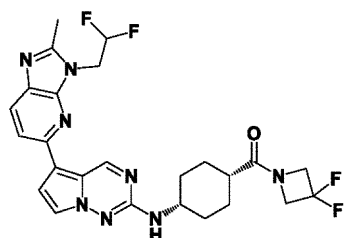
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 2.61 (3 H, s), 2.71 (1 H, br t, *J*=9.17 Hz), 2.80 (1 H, dd, *J*=29.65, 11.80 Hz), 3.04 (1 H, br t, *J*=8.21 Hz), 3.17 (1 H, ddd, *J*=33.45, 12.05, 4.10 Hz), 3.81 (1 H, quin, *J*=5.95 Hz), 4.26 - 4.40 (1 H, m), 4.48 (2 H, t, *J*=5.89 Hz), 4.60 (2 H, t, *J*=6.57 Hz), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 5.26 (1 H, dt, *J*=56.40, 3.55 Hz), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.06 (1 H, br d, *J*=7.67 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃F₃N₈O *m/z* 473.2 (M+1).

40

【0628】

50



1950

(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(cis-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)メタノン1950。

黄色固体(10mg、0.019mmol、収率19.1%)。

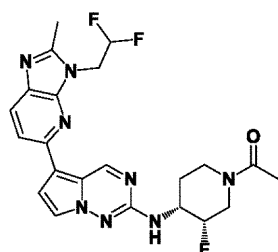
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.49 - 1.57 (2 H, m), 1.60 - 1.68 (2 H, m), 1.77 - 1.85 (2 H, m), 1.86 - 1.94 (2 H, m), 2.44 (1 H, tt, *J*=8.38, 4.07 Hz), 2.61 (3 H, s), 3.79 (1 H, br d, *J*=5.48 Hz), 4.46 (4 H, dt, *J*=195.00, 12.35 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=6.57 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.70 (1 H, s); ESIMS found for C₂₅H₂₆F₄N₈O *m/z* 531.2 (M+1).

10

20

【 0 6 2 9 】



1951

1-((3S,4R)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタン-1-オン1951。

黄色固体(31mg、0.066mmol、収率58.8%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

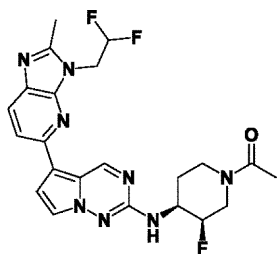
*d*₆) δ ppm 1.67 - 1.90 (2 H, m), 1.98 - 2.07 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.67 - 2.77 (0.5 H, m), 2.84 - 2.99 (0.5 H, m), 3.18 - 3.27 (0.5 H, m), 3.38 - 3.52 (0.5 H, m), 3.91 (0.5 H, br d, *J*=13.14 Hz), 3.98 - 4.06 (0.5 H, m), 4.07 - 4.18 (1 H, m), 4.41 - 4.49 (0.5 H, m), 4.66 - 4.76 (0.5 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=15.95, 2.33 Hz), 4.90 - 5.06 (1 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.00 (1 H, br d, *J*=7.94 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃F₃N₈O *m/z* 473.25 (M+1).

30

40

【 0 6 3 0 】

50



1952

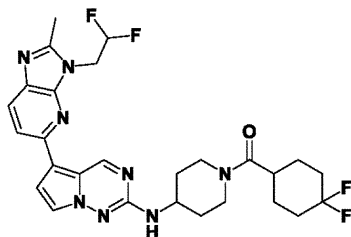
1-((3R,4S)-4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エタン-1-オン1952。

黄色固体(30mg、0.064mmol、収率51.6%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.65 - 1.75 (1 H, m), 1.80 (0.5 H, ddd, *J*=13.21, 9.51, 4.11 Hz), 1.86 (0.5 H, dd, *J*=12.46, 3.97 Hz), 1.98 - 2.07 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.68 - 2.76 (0.5 H, m), 2.84 - 2.98 (0.5 H, m), 3.18 - 3.26 (0.5 H, m), 3.38 - 3.51 (0.5 H, m), 3.91 (0.5 H, br d, *J*=14.78 Hz), 3.98 - 4.06 (0.5 H, m), 4.06 - 4.17 (1 H, m), 4.40 - 4.50 (0.5 H, m), 4.64 - 4.75 (0.5 H, m), 4.84 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 4.91 - 5.07 (1 H, m), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 7.00 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.27 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.74 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃F₃N₈O *m/z* 473.2 (*M*+1).

【0631】



1953

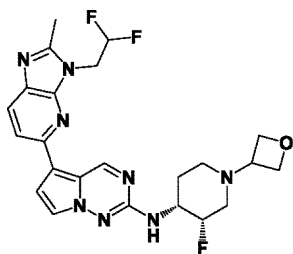
(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-((5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン1953。

黄色固体(18mg、0.032mmol、収率44.3%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.39 (1 H, m), 1.41 - 1.51 (1 H, m), 1.53 - 1.67 (2 H, m), 1.73 (2 H, br d, *J*=13.14 Hz), 1.81 - 1.92 (1 H, m), 1.92 - 1.98 (2 H, m), 1.98 - 2.12 (3 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.74 - 2.81 (1 H, m), 2.84 (1 H, br t, *J*=11.23 Hz), 3.20 (1 H, br t, *J*=11.91 Hz), 3.82 - 3.94 (1 H, m), 3.99 (1 H, br d, *J*=13.42 Hz), 4.31 (1 H, br d, *J*=12.59 Hz), 4.83 (2 H, td, *J*=16.02, 2.74 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.24 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.73 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 9.71 (1 H, s); ESIMS found for C₂₇H₃₀F₄N₈O *m/z* 559.3 (*M*+1).

【 0 6 3 2 】



1954

10

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1954。

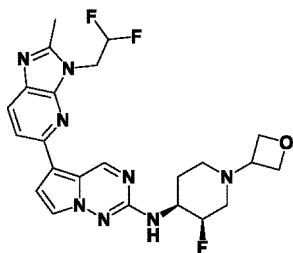
黄色固体(67mg、0.138mmol、収率38.0%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.75 (1 H, br d, *J*=9.86 Hz), 1.92 (1 H, qd, *J*=12.09, 3.42 Hz), 1.99 - 2.08 (1 H, m), 2.17 (1 H, dd, *J*=37.05, 12.90 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J*=9.31 Hz), 2.99 (1 H, br t, *J*=10.13 Hz), 3.50 (1 H, quin, *J*=6.37 Hz), 3.77 - 3.94 (1 H, m), 4.41 (1 H, t, *J*=6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J*=6.16 Hz), 4.54 (2 H, td, *J*=6.57, 3.01 Hz), 4.79 - 4.87 (2 H, m), 4.92 (1 H, d, *J*=52.65 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 6.92 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅F₃N₈O *m/z* 487.3 (M+1).

20

【 0 6 3 3 】



1955

30

5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1955。

黄色固体(69mg、0.142mmol、収率40.7%)。

40

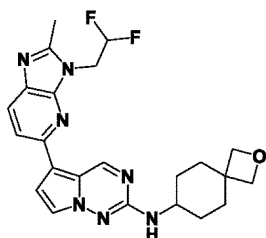
50

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.71 - 1.79 (1 H, m), 1.92 (1 H, qd, *J*=12.00, 3.70 Hz), 1.99 - 2.07 (1 H, m), 2.17 (1 H, dd, *J*=37.00, 12.90 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.76 (1 H, br d, *J*=10.68 Hz), 2.95 - 3.04 (1 H, m), 3.50 (1 H, quin, *J*=6.37 Hz), 3.79 - 3.93 (1 H, m), 4.41 (1 H, t, *J*=6.16 Hz), 4.46 (1 H, t, *J*=6.02 Hz), 4.54 (2 H, td, *J*=6.43, 3.01 Hz), 4.79 - 4.87 (2 H, m), 4.93 (1 H, d, *J*=52.65 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 6.92 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.26 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=8.49 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.73 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅F₃N₈O *m/z* 487.3 (M+1).

10

【 0 6 3 4 】



1961

20

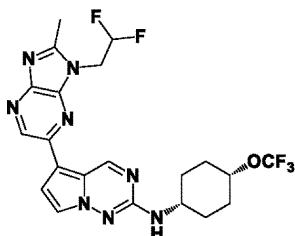
5-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1961。
黄色固体(60 mg、0.132 mmol、収率38.5%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.21 - 1.33 (2 H, m), 1.53 (2 H, td, *J*=12.87, 3.29 Hz), 1.88 (2 H, br dd, *J*=13.14, 3.29 Hz), 2.07 (2 H, br d, *J*=12.87 Hz), 2.60 (3 H, s), 3.50 - 3.63 (1 H, m), 4.24 (2 H, s), 4.33 (2 H, s), 4.83 (2 H, td, *J*=15.95, 2.87 Hz), 6.55 (1 H, tt, *J*=54.50, 3.00 Hz), 6.71 (1 H, d, *J*=7.94 Hz), 7.22 (1 H, d, *J*=2.74 Hz), 7.64 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 7.95 (1 H, d, *J*=8.21 Hz), 9.69 (1 H, s); ESIMS found for C₂₃H₂₅F₂N₇O *m/z* 454.25 (M+1).

30

【 0 6 3 5 】



1970

40

5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1970。

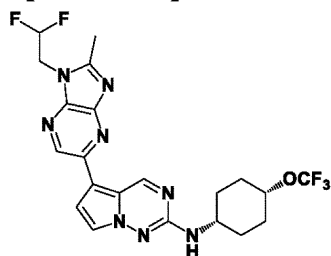
白色固体(6.52 mg、0.013 mmol、収率10.0%)。

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.60 - 1.80 (4 H, m), 1.81 - 1.89 (2 H, m), 1.95 (2 H, br dd, *J*=9.05, 3.91 Hz), 2.68 (3 H, s), 3.67 - 3.80 (1 H, m), 4.62 (1 H, br d, *J*=2.69 Hz), 4.84 - 4.99 (2 H, m), 6.56 (1 H, tt, *J*=54.60, 3.00 Hz), 6.98 (1 H, d, *J*=7.95 Hz), 7.39 (1 H, d, *J*=2.69 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.32 Hz), 8.97 (1 H, s), 9.65 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₅N₈O *m/z* 497.1 (M+1).

【 0 6 3 6 】



1971

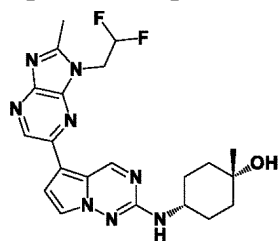
5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-5-イル)-N-(cis-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-アミン1971。

白色固体(6.75 mg、0.014 mmol、収率10.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.62 - 1.80 (4 H, m), 1.81 - 1.89 (2 H, m), 1.91 - 2.02 (2 H, m), 2.69 (3 H, s), 3.66 - 3.78 (1 H, m), 4.60 (1 H, br s), 4.74 - 4.91 (2 H, m), 6.51 (1 H, tt, *J*=54.08, 3.00 Hz), 7.09 (1 H, d, *J*=7.58 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=2.81 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.69 Hz), 8.87 (1 H, s), 9.57 (1 H, s); ESIMS found for C₂₁H₂₁F₅N₈O *m/z* 497.1 (M+1).

【 0 6 3 7 】



1974

cis-4-((5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール1974。

黄色綿毛状固体(27 mg、0.06 mmol、収率24.8%)。

10

20

30

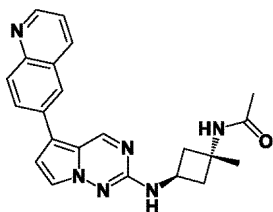
40

50

^1H NMR (400 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (3 H, s), 1.31 - 1.44 (2 H, m), 1.54 - 1.62 (2 H, m), 1.64 - 1.75 (4 H, m), 2.68 (3 H, s), 3.47 - 3.62 (1 H, m), 4.03 (1 H, s), 4.83 - 4.97 (2 H, m), 6.56 (1 H, tt, $J=54.30, 3.00$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=8.07$ Hz), 7.37 (1 H, d, $J=2.69$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J=2.57$ Hz), 8.97 (1 H, s), 9.63 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ m/z 443.2 (M+1).

【 0 6 3 8 】



1980

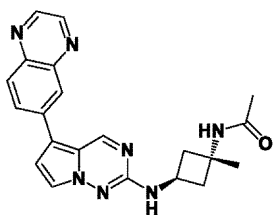
N-((1*r*,3*r*)-1-メチル-3-((5-(キノリン-6-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド1980。

黄色固体(4 mg、0.010 mmol、収率11.7%)。

^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.91 - 2.02 (2 H, m), 2.60 - 2.71 (2 H, m), 4.20 (1 H, sxt, $J=7.72$ Hz), 7.09 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J=7.12$ Hz), 7.54 (1 H, dd, $J=8.35, 4.24$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.95 (1 H, s), 8.03 - 8.07 (1 H, m), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 8.29 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.43 (1 H, dd, $J=8.35, 1.23$ Hz), 8.86 (1 H, dd, $J=4.24, 1.78$ Hz), 9.23 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ m/z 387.2 (M+1).

【 0 6 3 9 】



1981

N-((1*r*,3*r*)-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド1981。

黄色固体(14 mg、0.036 mmol、収率40.7%)。

^1H NMR (499 MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ ppm 1.37 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.90 - 2.01 (2 H, m), 2.66 (2 H, ddd, $J=10.27, 7.94, 2.60$ Hz), 4.20 (1 H, sxt, $J=7.72$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=2.74$ Hz), 7.36 (1 H, d, $J=7.12$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=2.46$ Hz), 7.96 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, $J=8.76$ Hz), 8.23 (1 H, dd, $J=8.76, 1.92$ Hz), 8.31 (1 H, d, $J=2.19$ Hz), 8.90 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 8.95 (1 H, d, $J=1.92$ Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ m/z 388.2 (M+1).

10

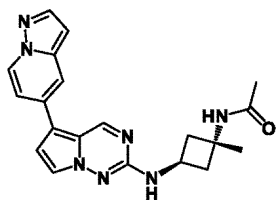
20

30

40

50

【 0 6 4 0 】



1983

N-(trans-1-メチル-3-((5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド1983。

黄色固体(10mg、0.027mmol、収率22.5%)。

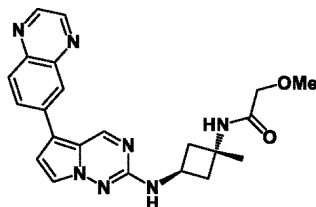
¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.36 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.91 - 2.02 (2 H, m), 2.60 - 2.71 (2 H, m), 4.12 - 4.26 (1 H, m), 6.59 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.21 (1 H, dd, *J*=7.26, 2.05 Hz), 7.32 (1 H, d, *J*=7.39 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=2.19 Hz), 7.95 (1 H, s), 7.98 - 8.00 (2 H, m), 8.67 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 9.17 (1 H, s); ESIMS found for C₂₀H₂₁N₇O *m/z* 376.2 (M+1).

10

20

【 0 6 4 1 】



1985

2-メトキシ-N-(trans-1-メチル-3-((5-(キノキサリン-6-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)シクロブチル)アセトアミド1985。

黄色固体(8mg、0.019mmol、収率14.7%)。

¹H NMR (499 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 1.40 (3 H, s), 1.94 - 2.06 (2 H, m), 2.69 - 2.81 (2 H, m), 3.33 (3 H, s), 3.79 (2 H, s), 4.19 (1 H, sxt, *J*=7.67 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 7.37 (1 H, d, *J*=7.12 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, *J*=2.46 Hz), 8.13 (1 H, d, *J*=8.76 Hz), 8.23 (1 H, dd, *J*=8.76, 1.92 Hz), 8.31 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.90 (1 H, d, *J*=1.92 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=1.64 Hz), 9.19 (1 H, s); ESIMS found for C₂₂H₂₃N₇O₂ *m/z* 418.2 (M+1).

30

40

【 0 6 4 2 】

実施例13

代表的化合物を、以下に記載のDYRK1Aキナーゼ活性に関するアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【 0 6 4 3 】

各化合物をDMSOに10mMストックとして溶解させて、化合物源プレートを用意するために使用した。段階希釈(1:3、10 μM~0.00016 μMの11点用量反応曲線)、および1536ウェル黒色壁丸底プレート(Corning)中への化合物の移動を、ECHO 550(カリフォルニア州サニーベール、Labcyte)を使用して行った。

50

【0644】

DYRK1Aキナーゼアッセイを、製造者の説明書に従ってSer/Thr 18ペプチドZ-lyteアッセイキット(Life Technologies。Thermo-Fisherの一部門)を使用することで実行した。これは、クマリンとフルオレセインとの間の蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を使用することで、クマリン発光/フルオレセイン発光の比として表されるキナーゼ活性を検出する、非放射性アッセイである。

【0645】

簡潔に言えば、組換えDYRK1Aキナーゼ、ATP、およびSer/Thrペプチド18を1Xキナーゼ緩衝液中でそれぞれ最終濃度0.25 µg/mL、15 µM、および4 µMになるように用意した。混合物を代表的化合物と共に室温で1時間インキュベートした。すべての反応を二つ組で行った。Ser/Thr 18の非リン酸化(「0%対照」)およびリン酸化(「100%対照」)形態を対照反応物として使用した。さらに、スタウロスポリンの11点用量反応曲線(最高1 µM)を、陽性化合物対照として使用するために実行した。

【0646】

インキュベーション後、展開試薬Aを展開緩衝液に希釈し、次に反応液に加え、室温で1時間さらにインキュベートした。プレートEx 400 Em 455で読み取ってクマリンシグナルを検出し、Ex 400 Em 520で読み取ってシグナルを測定した(EnVisionマルチラベルプレートリーダー、PerkinElmer)。

【0647】

発光比(Em)をクマリン(C)発光シグナル(445nmでの)/フルオレセイン(F)発光シグナル(520nmでの)の比として計算した。次にリン酸化パーセントを下記式を使用して計算した: $[1 - ((Em \text{ 比} \times F100\%) - C100\%) / ((C0\% - C100\%) + (Em \text{ 比} \times (F100\% - F0\%)))]$ 。DotmaticsのStudiesソフトウェア(英国Bishops Stortford)中で用量反応曲線を作成し、阻害濃度(IC₅₀)値を非線形回帰曲線フィットを使用して計算した。

【0648】

表2は、本明細書に記載の式Iの代表的化合物の活性測定値を示す。

【0649】

【表2】

化合物	EC ₅₀ (µM)	化合物	EC ₅₀ (µM)	化合物	EC ₅₀ (µM)	化合物	EC ₅₀ (µM)
2	0.041	683	0.006	1747	0.003	1876	0.002
3	0.023	684	0.004	1756	0.018	1877	0.002
4	0.073	685	0.003	1771	0.005	1878	0.002
9	0.081	686	0.005	1780	0.007	1879	0.002
11	0.116	687	0.002	1786	0.005	1880	0.003
12	0.045	691	0.003	1792	0.026	1881	0.002
16	0.048	692	0.028	1798	0.004	1882	0.004
20	0.067	706	0.005	1801	0.005	1883	0.009
21	0.061	713	0.011	1802	0.005	1884	0.007
23	0.028	784	0.011	1803	0.003	1885	0.006

10

20

30

40

50

26	0.011	855	0.043	1813	0.004	1886	0.003
43	0.019	926	0.027	1819	0.003	1887	0.031
64	0.192	1037	0.020	1825	0.005	1888	0.003
65	0.025	1068	0.004	1828	0.010	1889	0.007
66	0.264	1088	0.004	1829	0.033	1890	0.014
67	0.040	1091	3.335	1830	0.016	1891	0.011
74	5.100	1108	0.008	1831	0.007	1892	0.002
145	0.045	1109	0.006	1832	0.006	1893	0.005
214	0.033	1110	0.003	1833	0.008	1894	0.011
215	0.006	1111	0.003	1834	0.003	1895	0.003
216	0.012	1113	0.007	1835	0.003	1896	0.003
218	0.013	1115	0.003	1836	0.003	1898	0.003
219	0.014	1117	0.004	1837	0.006	1899	0.001
220	0.014	1118	0.005	1838	0.006	1900	0.005
221	0.029	1125	0.018	1839	0.004	1901	0.004
223	0.101	1131	0.016	1840	0.003	1902	0.006
225	0.011	1132	0.005	1841	0.006	1903	0.012
226	0.011	1179	0.026	1842	0.005	1906	0.004
227	0.004	1210	0.066	1843	0.033	1908	0.007
228	0.013	1281	0.015	1844	0.003	1909	0.005
229	0.009	1309	0.003	1845	0.004	1910	0.004
230	0.058	1322	0.393	1846	0.004	1911	0.004
231	0.028	1323	0.007	1847	0.005	1912	0.007
232	0.009	1332	0.020	1848	0.005	1914	0.005
235	0.377	1336	0.025	1849	0.007	1915	0.009
236	0.009	1348	0.005	1850	0.008	1916	0.005
237	0.003	1352	0.027	1851	0.011	1917	0.009
239	0.006	1375	0.006	1852	0.009	1918	0.007
240	0.014	1376	0.014	1853	0.005	1920	0.001
242	0.005	1377	0.008	1854	0.008	1940	0.007
244	0.005	1392	0.529	1855	0.006	1941	0.004
256	0.005	1393	0.023	1856	0.006	1944	0.013
258	0.010	1394	0.014	1857	0.003	1945	0.001
259	0.007	1395	0.011	1858	0.007	1950	0.003
260	0.009	1418	0.011	1859	0.008	1951	0.005
263	0.006	1423	0.149	1860	0.005	1952	0.004
265	0.006	1520	0.963	1861	0.007	1953	0.007
279	0.049	1522	0.003	1862	0.006	1954	0.006
280	0.015	1535	0.007	1863	0.008	1955	0.004
281	0.003	1536	0.005	1864	0.003	1961	0.003
282	0.007	1537	0.003	1865	0.020	1970	0.007
283	0.020	1541	0.003	1866	0.033	1971	0.379
287	0.170	1543	0.002	1867	0.032	1974	0.002
358	0.025	1544	0.005	1868	0.009	1980	0.001
398	0.012	1551	0.038	1869	0.016	1981	0.002
429	0.654	1557	0.018	1870	0.078	1983	0.001
500	0.044	1720	0.005	1871	0.072	1985	0.003
571	0.011	1723	0.004	1872	0.498		
642	0.004	1724	0.011	1873	0.131		
682	0.004	1732	0.013	1875	0.014		

10

20

30

40

【0650】

実施例14

代表的化合物を、以下に記載のタウリン酸化活性に関するアッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0651】

10% FBS(Corning、35-011-CV)およびペニシリン/ストレプトマイシン(Thermo Fisher Scientific、15140163)を補充したDMEM(Thermo Fisher Scientific、10566024)中で培養されたHEK293T細胞(ATCC、CRL3216)を75cm²フラスコ中に細胞8.1×10⁶個/フラスコで播種した。次に、HEK293T細胞に、Lipofectamine 30

50

00(Thermo Fisher Scientific、L30000015)を使用して、DYRK1A(NM_001396)ヒト非タグ化クローン(OriGene、SC314641)5 µgおよびMAPT(441アミノ酸タウ遺伝子)(NM_005910)ヒト非タグ化クローン(OriGene、TP313312)2.5 µgを一過性に遺伝子導入し、加湿インキュベーター中、37℃および5% CO₂で20～30時間インキュベートした。インキュベーション後、HEK293T細胞にDYRK1Aを遺伝子導入し、MAPT発現ベクターを回収し、BioCoatポリ-Dリジンコーティング96ウェルプレート(Corning、354461)中に細胞3×10⁴個/ウェルで播種した。

【0652】

上記で合成した化合物を、以下に記載のThr212におけるタウリン酸化(pThr212)の減少を評価する細胞アッセイ手順を使用してスクリーニングした。

【0653】

各化合物をDMSO(Sigma-Aldrich、D8418 - 100mL)に10mMストックとして溶解させた。10mMストックを1:3の10点用量反応曲線で段階希釈し、細胞に20 µM～1.1nMの範囲の最終濃度で加えた。細胞を化合物によって二つ組で処理し、加湿インキュベーター中、37℃および5% CO₂で18～24時間インキュベートした。

【0654】

終夜の化合物処理後、細胞を、1X Haltホスファターゼ阻害剤カクテル(Thermo Fisher Scientific、78427)および1X Haltプロテアーゼ阻害剤カクテル(Thermo Fisher Scientific、78438)を補充した1X Alpha Surefire Ultra溶解緩衝液(Perkin Elmer、ALSU-LB-100ML)で溶解させた。溶解液を12,000gで10分間遠心沈殿してあらゆる細胞片を除去し、リン酸化タウ(Thr212)AlphaLISAアッセイにおけるタウリン酸化の測定のために溶解液5 µLを384ウェルOpti-Plate(Perkin Elmer、6007290)中に分配した。ドナー抗体であるピオチン化HT7タウ(Thermo Fisher Scientific、MN1000B)およびアクセプター抗体であるpThr212タウ(Thermo Fisher Scientific、44740G)をいずれも細胞溶解液に最終濃度3nMで加え、室温で1時間インキュベートした。溶解液をドナー抗体およびアクセプター抗体と共にインキュベートした後、抗ウサギIgG(Fc特異的)AlphaLISAアクセプタービーズ(Perkin Elmer、AL104C)を最終濃度10ug/mLで加え、遮光下、室温で1時間インキュベートした。最後に、AlphaScreenストレプトアビジンドナービーズ(Perkin Elmer、6760002)を最終濃度40ug/mLで加え、遮光下、室温で1時間インキュベートした。プレートをEnVisionマルチラベルプレートリーダー(Perkin Elmer)上にてEx = 665nmおよびEm = 615nmで読み取った。

【0655】

Prism(GraphPad)においてリン酸化タウ(Thr212)AlphaLISAシグナルを使用してカーブフィッティングをプロット、描画し、各化合物のEC₅₀を確定した。

【0656】

表3は、本明細書に提供される代表的化合物の活性を示す。

【0657】

【表3】

化合物	pTau (Thr212) EC ₅₀ (µM)	化合物	pTau (Thr212) EC ₅₀ (µM)	化合物	pTau (Thr212) EC ₅₀ (µM)	化合物	pTau (Thr212) EC ₅₀ (µM)
3	1.841	256	0.220	1068	0.159	1395	0.380
23	0.794	259	0.150	1108	0.126	1418	0.212
26	0.238	281	0.070	1111	0.071	1724	0.305
43	0.504	282	0.172	1179	0.470	1801	0.152
65	0.828	571	0.725	1332	0.524		
216	0.455	784	0.516	1393	0.718		
228	0.292	1037	0.403	1394	0.709		

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/046416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P3/00 A61P25/00 A61P35/00 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/519 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) A61P C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 2017/040993 A1 (UNIV ARIZONA [US]) 9 March 2017 (2017-03-09) claims 1-24 -----	1-36		
A	US 2020/039989 A1 (HULME CHRISTOPHER [US] ET AL) 6 February 2020 (2020-02-06) claims 1-34 -----	1-36		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 13 January 2023		Date of mailing of the international search report 24/01/2023		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marzi, Elena		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/046416

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017040993	A1	09-03-2017	AU 2016315881 A1 29-03-2018
			CA 2997556 A1 09-03-2017
			EP 3344039 A1 11-07-2018
			JP 2018526452 A 13-09-2018
			US 2019062284 A1 28-02-2019
			WO 2017040993 A1 09-03-2017

US 2020039989	A1	06-02-2020	NONE

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	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
			A 6 1 P	25/14

,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,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(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,B
B,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,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- 弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100188433
弁理士 梅村 幸輔
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100214396
弁理士 塩田 真紀
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(74)代理人 100221741
弁理士 酒井 直子
(74)代理人 100114926
弁理士 枝松 義恵
(72)発明者 ミッタパリ ゴピ クマル
アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ウィットコム ウェイ 1 0 4 1 6
9 9
(72)発明者 クマル ケーシー スニル
アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ クラシコ コート 1 0 5 0 4
(72)発明者 マク チ チン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サンディエゴ カナリッジ ロード 1 1 9 4 2
(72)発明者 ホフィレナ ブライアン ジョセフ
アメリカ合衆国 9 2 1 1 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ブルックシャー ストリート 3 5 6 4
(72)発明者 ターナー ルイス ダニエル
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ チャーマント ドライブ 7 0 2 5
ユニット 3 0 9
(72)発明者 イーストマン ブライアン ウォルター

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サンディエゴ カミニート ポロ 1 0 5 1 8
(72)発明者 ヴァキティ ラムクリシュナ レディ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サンディエゴ パルミラ ドライブ 7 6 9 9 アパ
ートメント 3 3 1 6
(72)発明者 マーコビッツ ジョセフ ティモシー
アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス サマーヒル ドライブ 2 4 0 3
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA06
ZA15 ZA16 ZB26 ZB27 ZC35