

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7051703号

(P7051703)

(45)発行日 令和4年4月11日(2022.4.11)

(24)登録日 令和4年4月1日(2022.4.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 33/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 P 33/10

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 18 (全300頁)

(21)出願番号 特願2018-553486(P2018-553486)

(86)(22)出願日 平成29年4月10日(2017.4.10)

(65)公表番号 特表2019-513776(P2019-513776  
A)

(43)公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/058519

(87)国際公開番号 WO2017/178416

(87)国際公開日 平成29年10月19日(2017.10.19)

審査請求日 令和2年4月7日(2020.4.7)

(31)優先権主張番号 16165572.5

(32)優先日 平成28年4月15日(2016.4.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 508270727

バイエル・アニマル・ヘルス・ゲゼルシ  
ャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハ  
フツングBAYER ANIMAL HEALTH  
GMBHドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3 レー  
パークーゼン、カイザー - ビルヘルム -  
アレー、2 0

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

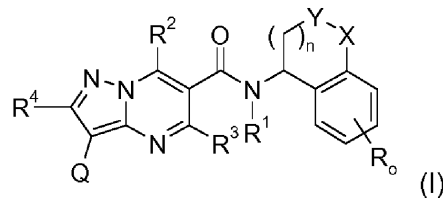
(54)【発明の名称】 ピラゾロピリミジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)の化合物又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

【化1】



[ 式中、

oは0、1、2、3又は4であり、

Rは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル

からなる群から選択され、

nは0又は1であり、

X、Yは独立に、 $C_1 - C_4 - R^5 - R^6$ 、O、S、及びN -  $R^7$  からなる群から選択され、X及びYのうちの少なくとも一つが $C_1 - C_4 - R^5 - R^6$ であり、

$R^1$ は、水素、-CHO、-OH、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_3 - C_6$ -ハロゲノシクロアルキル、 $C_3 - C_4$ -アルケニル、 $C_3 - C_4$ -アルキニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_3$ -アルキル、シアノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、アミノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルアミノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、ジ-( $C_1 - C_4$ -アルキル)アミノ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、-SO<sub>2</sub>- $C_1 - C_4$ -アルキル、及び1～5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

$R^2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、-CHO、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_2 - C_4$ -アルケニル、 $C_2 - C_4$ -アルキニル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するベンジル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1 - C_4$ -アルキル)、-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)<sub>2</sub>、-NH( $C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)( $C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、-NH(4～7員のヘテロシクロアルキル)、-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)(4～7員のヘテロシクロアルキル)、-NH( $C_1 - C_4$ -アルコキシ)、-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)( $C_1 - C_4$ -アルコキシ)、-NH-SO<sub>2</sub>-( $C_1 - C_4$ -アルキル)、-N(SO<sub>2</sub>-[ $C_1 - C_4$ -アルキル])( $C_1 - C_4$ -アルキル)、( $C_1 - C_4$ -アルキル)-NH- $C_1 - C_4$ -アルキル、( $C_1 - C_4$ -アルキル)<sub>2</sub>-N- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO<sub>2</sub>- $C_1 - C_4$ -アルキル、( $C_1 - C_4$ -アルコキシイミノ)- $C_1 - C_4$ -アルキル、並びに4～7員のヘテロシクロアルキル、少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は分子の残りの部分に連結されている。)及び少なくとも1個の窒素原子を有する6員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は分子の残りの部分に連結されている。)から選択される単環式複素環からなる群から選択され、 $R^2$ における単環式複素環はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1 - C_4$ -アルキル)、-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)<sub>2</sub>、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO<sub>2</sub>- $C_1 - C_4$ -アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、-S- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び-S(O)- $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、及び

ここで、 $R^2$ における各 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル及び $C_1 - C_4$ -アルコキシは、ハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1 - C_4$ -アルキル)、-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、-C(O)-NH( $C_1 - C_4$ -アルキル)、-C(O)-N( $C_1 - C_4$ -アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)-NH( $C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、-S- $C_1 - C_4$ -アルキル、-S(O)- $C_1 - C_4$ -アルキル、-SO<sub>2</sub>- $C_1 - C_4$ -アルキルで置換されていても良く、又は4～7員のヘテロシクロアルキル又は少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロア

10

20

30

40

50

リール環はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルに連結されている。)の群から選択される単環式複素環によって置換されていても良く、単環式複素環はそれぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、

10

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、及びC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、及び-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>5</sup>は、水素、フッ素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>6</sup>は、水素、フッ素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

20

R<sup>7</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

Qは、6員若しくは10員のアリール及び5~10員のヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1、2、3、4若しくは5個の置換基で置換されていても良い。]

#### 【請求項2】

oが0、1、2、3又は4であり、

Rが、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル及び1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

X、Yが独立に、CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、O、S、及びN-R<sup>7</sup>からなる群から選択され、X及びYのうち少なくとも一つがCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり、

30

R<sup>1</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>2</sup>が、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するベンジル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-NH(4~7員のヘテロシクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(4~7員のヘテロシクロアルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ)、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(SO<sub>2</sub>-[C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル])(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシイミノ)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、並びに4~7員のヘテロシクロアルキル、少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリール(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリール環は分子の残りの部分に連結され

40

50

ている。)及び少なくとも1個の窒素原子を有する6員ヘテロアリーの群から選択される単環式複素環からなる群から選択され、R<sup>2</sup>における単環式複素環はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、及び

10

ここで、R<sup>2</sup>における各C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシは、ハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、-C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルで置換されていても良く、又はアゼチジン類、ピロリジン類、モルホリン類、ピペリジン類、ピペラジン類、ピロリジノン類、モルホリノン類、ピペリジノン類、ピペラジノン類、ピラゾール類、トリアゾール類、イミダゾール類及びピロール類の群から選択される単環式複素環によって置換されていても良く、ここで、ヘテロアリアル環は、その窒素原子のうちの一つを介してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルに連結されており、R<sup>2</sup>におけるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシの単環式複素環置換基はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、

20

R<sup>3</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルからなる群から選択され、R<sup>4</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

30

R<sup>5</sup>が、水素、フッ素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>6</sup>が、水素、フッ素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>7</sup>が、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

Qが、6員若しくは10員のアリール及び5~10員のヘテロアリールからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1、2、3、4若しくは5個の置換基で置換されていても良い、請求項1に記載の化合物

又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

40

【請求項3】

oが0、1、2、3又は4であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

X、Yが独立に、CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、O、S、及びN-R<sup>7</sup>からなる群から選択され、X及びYのうちの少なくとも一つがCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり、

R<sup>1</sup>が、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>2</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するベンジル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-N

50



H (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル) (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル) (6員ヘテロシクロアルキル)、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル) (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ)、 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub> - N - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル -、及び少なくとも1個の窒素原子を有する4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル(その窒素原子を介して、当該ヘテロシクロアルキル環が分子の残りの部分に連結されている。)からなる群から選択され、ここで、R<sup>2</sup>におけるヘテロシクロアルキル基がフッ素、塩素、シアノ、オキソ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択される1 ~ 4個の置換基で置換されていても良く、及び

10

ここで、R<sup>2</sup>における各C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシがハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、 - NH (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコシカルボニル、 - C (O) - NH (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - C (O) - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、 - S - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、 - S (O) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、 - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルで置換されていても良く、又はアゼチジン類、ピロリジン類、モルホリン類、ピペリジン類及びピペラジン類の群から選択される単環式複素環で置換されていても良く、単環式複素環のそれぞれは、R<sup>2</sup>におけるC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシの置換基として、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く；

20

R<sup>3</sup>が、水素及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、 - S - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、 - S (O) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、 - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルからなる群から選択され、

R<sup>5</sup>が水素又はメチルであり、

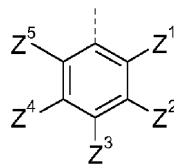
R<sup>6</sup>が水素又はメチルであり、

R<sup>7</sup>が水素又はメチルであり、及び

30

Qが、式(Q1)の置換されたフェニル環：

【化2】



(Q1)

であり、

40

式中、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>が独立に、水素、ハロゲン、SF<sub>5</sub>、シアノ、 - CHO、ニトロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、 - O - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、シアノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、1 ~ 5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルコキシ、 - NH (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - N (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、 - NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - N (SO<sub>2</sub> - [C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル]) (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシイミノ) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル(フッ素、メチル及びシアノからなる群から選択される1個若しくは2個

50

の置換基で置換されていても良い)、又は少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリール(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリール環は分子の残りの部分に連結されている。)、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4$ -ハロゲノアルコキシで置換されているメチル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルコキシで置換されたメチル又は4~6員ヘテロシクロアルキル(それ自体が、フッ素、メチル及びシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)で置換されたメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-シクロアルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-シクロアルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-シクロアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から選択され、又は $Z^1$ 及び $Z^2$ が、それらが結合している炭素原子とともに、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールを形成しており、それらはそれぞれメチル、フルオロ及びオキソからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良く、及び $Z^3$ 、 $Z^4$ 、及び $Z^5$ が独立に、水素、ハロゲン、 $SF_5$ 、シアノ、 $CHO$ 、ニトロ、 $C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルコキシ、シアノ- $C_1-C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(SO_2-[C_1-C_4-アルキル])-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $(C_1-C_4-アルコキシイミノ)-C_1-C_4-アルキル$ 、4~6員ヘテロシクロアルキル(フッ素、メチル又はシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)、 $-CH_2-O-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4-アルキル)_2$ 、4~6員ヘテロシクロアルキル(それ自体、フッ素、メチル又はシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)で置換されたメチル、 $-CH_2-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CH_2-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-S-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-S(O)-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-SO_2-(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ 、 $-CONH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-CONH(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、 $-NHCO(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-NHCO(C_3-C_6-シクロアルキル)$ 、1~5個のハロゲン原子を有する $-NHCO(C_1-C_4-ハロゲノアルキル)$ からなる群から選択され、又は $Z^2$ 及び $Z^3$ が、それらが結合している炭素原子とともに、5員若しくは6員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールを形成しており、それらはそれぞれメチル、フルオロ及びオキソからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良く、及び $Z^1$ 、 $Z^4$ 、及び $Z^5$ が独立に、水素、ハロゲン、 $SF_5$ 、シアノ、 $CHO$ 、ニトロ、 $C_1-C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルコキシ、シアノ- $C_1-C_4$ -アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1-C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $-NH(C_1-C_4-アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_4-アル$

10

20

30

40

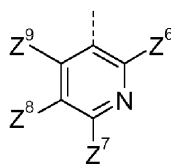
50

キル) 2、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(SO<sub>2</sub>-[C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル])(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシミノ)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル(フッ素、メチル若しくはシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)、-CH<sub>2</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、4~6員ヘテロシクロアルキル(それ自体、フッ素、メチル若しくはシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)で置換されたメチル、-CH<sub>2</sub>-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル)、-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル)、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-NHCO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、1~5個のハロゲン原子を有する-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル)からなる群から選択され、又は

10

Qが、下記式(Q2)のピリジン環:

【化3】



(Q2)

20

であり、

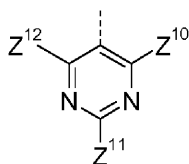
式中、

Z<sub>6</sub>、Z<sub>7</sub>、Z<sub>8</sub>及びZ<sub>9</sub>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、又は

30

Qが、下記式(Q3)のピリミジン環:

【化4】



(Q3)

40

であり、

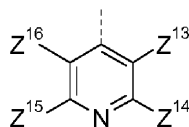
式中、

Z<sub>10</sub>、Z<sub>11</sub>及びZ<sub>12</sub>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、又は

Qが下記式(Q4)のピリジン環:

50

## 【化5】



(Q4)

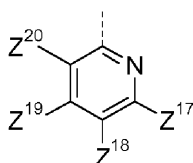
であり、

式中、

Z<sub>13</sub>、Z<sub>14</sub>、Z<sub>15</sub>及びZ<sub>16</sub>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、及び4~7員のヘテロシクロアルキル又は少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環はピリジン環に連結されている。)の群から選択される単環式複素環からなる群から選択され、それらはそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、又は

Qが下記式(Q5)のピリジン環：

## 【化6】



(Q5)

であり、

式中、

Z<sub>17</sub>、Z<sub>18</sub>、Z<sub>19</sub>及びZ<sub>20</sub>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、又は

Qが下記式(Q6)のピラゾール環：

10

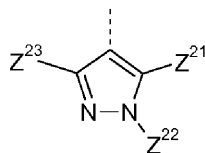
20

30

40

50

## 【化 7】



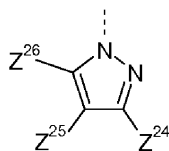
(Q6)

であり、

式中、

Z<sup>21</sup> 及び Z<sup>23</sup> が独立に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、及び  
Z<sup>22</sup> が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-、モルホリノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル- からなる群から選択され、又は  
Qが、下記式(Q7)のピラゾール環：

## 【化 8】



(Q7)

であり、

式中、

Z<sup>24</sup>、Z<sup>25</sup> 及び Z<sup>26</sup> が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物  
又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

## 【請求項 4】

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

X、Yが独立に、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、X及びYのうちの少なくとも一つがCH<sub>2</sub>であり、

R<sup>1</sup>が水素であり、

R<sup>2</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、1～5個のフッ素原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するベンジル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(6員ヘテロシクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ)、1～2個のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル基で置換されていても良いモルホリノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

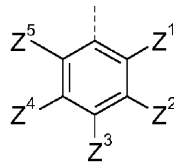
ここで、 $R^2$ における各 $C_1 - C_4$ -アルキルがハロゲン、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $-S - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-S(O) - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4$ -アルキルによって置換されていても良く、又は4~7員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式複素環(それ自体が、メチル若しくはオキソで置換されていても良い)によって置換されていても良く、

$R^3$ が、水素及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

$R^4$ が、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-S - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-S(O) - C_1 - C_4$ -アルキル、 $-SO_2 - C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、及び

Qが、下記式(Q1)の置換されたフェニル環：

【化9】



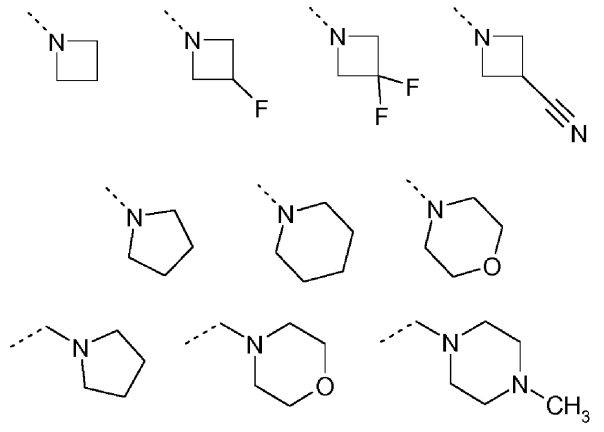
(Q1)

であり、

式中、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、及び $Z^5$ が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 $-O$ -シクロプロピル、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CN$ 、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -メチル、 $-CH_2-O$ -エチル、 $-CH_2-O-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -イソプロピル、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2-SCH_3$ 、 $-CH_2-S(O)CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)NH$ -シクロプロピル、及び

【化10】



からなる群から選択され、

又は

$Z^1$ 及び $Z^2$ が、それらが結合している炭素原子とともに、5員ヘテロシクロアルキル又は5員ヘテロアリアルを形成しており、それらはそれぞれ、メチル、フッ素及びオキ

10

20

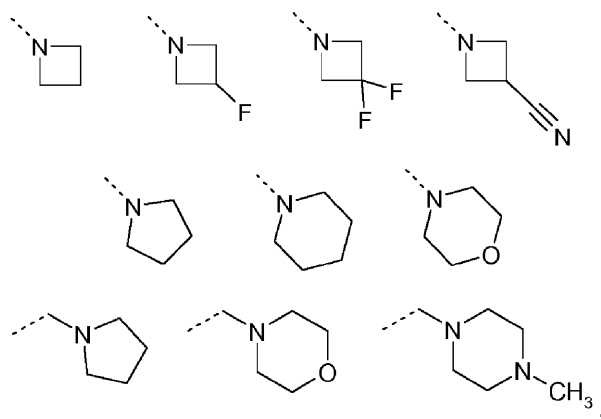
30

40

50

ソからなる群から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基で置換されていても良く、及び Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及び Z<sup>5</sup> が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-メチル、-CH<sub>2</sub>-O-エチル、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-イソプロピル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)NH-シクロプロピル、及び

【化 1 1】



からなる群から選択され、

又は

Z<sup>2</sup> 及び Z<sup>3</sup> が、それらが結合している炭素原子とともに、5員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル又は5員ヘテロアリアルを形成しており、それらはそれぞれ、メチル、フッ素及びオキソからなる群から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基で置換されて

いても良く、及び Z<sup>1</sup>、Z<sup>4</sup>、及び Z<sup>5</sup> が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-メチル、-CH<sub>2</sub>-O-エチル、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-イソプロピル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)NH-シクロプロピル、及び

10

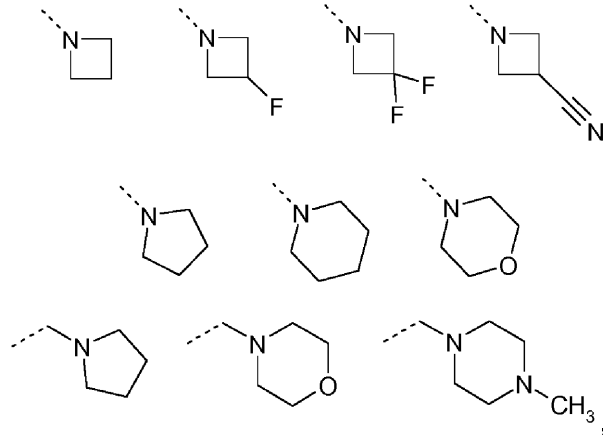
20

30

40

50

## 【化 1 2】



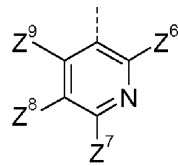
10

からなる群から選択され、

又は

Q が下記式 ( Q 2 ) のピリジン環 :

## 【化 1 3】



(Q2)

20

であり、

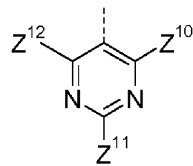
式中、

Z 6、Z 7、Z 8 及び Z 9 が独立に、水素、フッ素又は塩素からなる群から選択され、

又は

Q が、下記式 ( Q 3 ) のピリミジン環 :

## 【化 1 4】



(Q3)

30

であり、

式中、

Z 1 0、Z 1 1 及び Z 1 2 が独立に、水素、フッ素、塩素、C 1 - C 4 - アルキルからなる群から選択され、又は

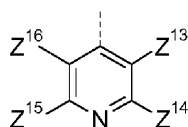
Q が下記式 ( Q 4 ) のピリジン環 :

40

50



## 【化 1 5】



(Q4)

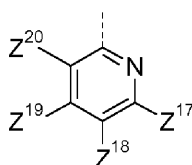
であり、

式中、

Z 1 3、Z 1 4、Z 1 5 及び Z 1 6 が独立に、水素、フッ素、塩素、C 1 - C 4 - アルキル、NH<sub>2</sub>、-NH(C 1 - C 4 - アルキル)、-N(C 1 - C 4 - アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CO-C 1 - C 4 - アルキル、及びモルホリノ、ピラゾール類、トリアゾール類、イミダゾール類及びピロール類からなる群から選択され、ここで、ヘテロアリアル環がその窒素原子のうちの一つを介してピリジン環に連結されており、そのそれぞれは水素、ハロゲン、シアノ、C 1 - C 4 - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C 1 - C 4 - ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換されているとしても良く、又は

Q が下記式 ( Q 5 ) のピリジン環 :

## 【化 1 6】



(Q5)

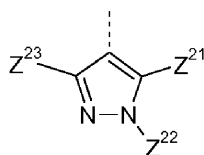
であり、

式中、

Z 1 7、Z 1 8、Z 1 9 及び Z 2 0 が独立に、水素、フッ素、塩素、C 1 - C 4 - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C 1 - C 4 - ハロゲノアルキル、C 1 - C - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C 1 - C 4 - ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、又は

Q が、下記式 ( Q 6 ) のピラゾール環 :

## 【化 1 7】



(Q6)

であり、

式中、

Z 2 1 及び Z 2 3 が水素であり、及び

Z 2 2 が、水素、C 1 - C 4 - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C 1 - C 4 - ハロゲノアルキル、C 1 - C 4 - アルキル - C 3 - C 6 - シクロアルキル、C 1 - C 4 - アルコキシ - C 1 - C 4 - アルキル、C 1 - C 4 - アルキル - N(C 1 - C 4 - アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノ - C 1 - C 4 - アルキルからなる群から選択され、又は

Q が、下記式 ( Q 7 ) のピラゾール環 :

10

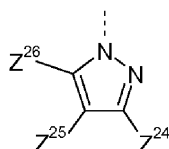
20

30

40

50

## 【化 1 8】



(Q7)

であり、

式中、

Z<sup>24</sup>、Z<sup>25</sup>及びZ<sup>26</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチルからなる群から選択される、請求項1、2又は3に記載の化合物又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

10

## 【請求項5】

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

Xが、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、

YがCH<sub>2</sub>であり、

20

R<sup>1</sup>が水素であり、

R<sup>2</sup>が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4-フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、-N(CH<sub>3</sub>)(シクロプロピル)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(1-メチル-ピペリジン-4-イル)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(オキソピロリジン-1-イル))、モルホリノ、CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、

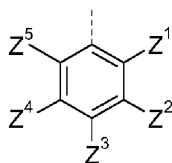
30

R<sup>3</sup>が、水素及びメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>が、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-S-メチル、-S-エチル、-S-イソプロピル、-S(O)<sub>2</sub>-メチル、-S(O)<sub>2</sub>-エチル、-S(O)<sub>2</sub>-イソプロピルからなる群から選択され、及び

Qが下記式(Q1)の置換フェニル環：

## 【化 1 9】



(Q1)

40

であり、

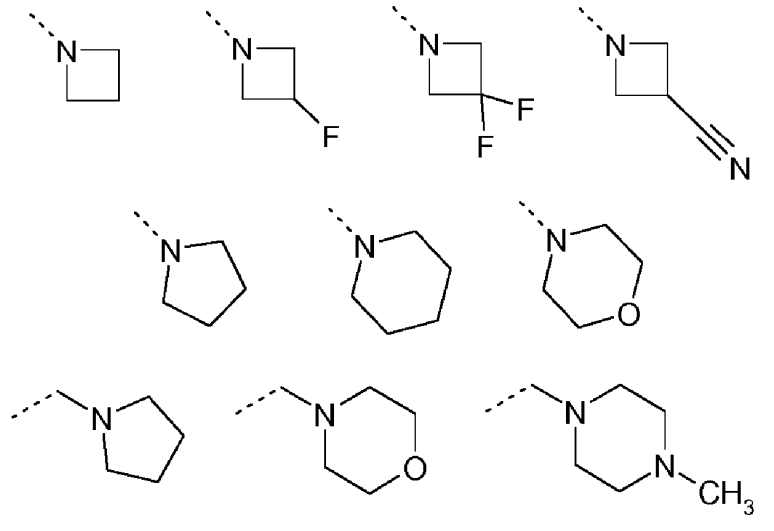
式中、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチル

50

アミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -メチル、 $-CH_2-O$ -エチル、 $-CH_2-O-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -イソプロピル、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2-SCH_3$ 、 $-CH_2-S(O)CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)NH$ -シクロプロピル、及び

【化20】



10

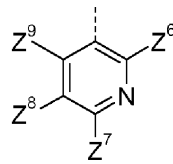
20

からなる群から選択され、

ここで、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、及び $Z^5$ のうちの少なくとも2個が水素であり、又は

Qが、下記式(Q2)のピリジン環：

【化21】



(Q2)

30

であり、

式中、

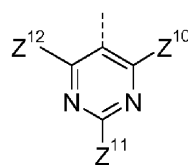
$Z^6$ が水素であり、

$Z^7$ 、 $Z^8$ が独立に、水素、フッ素、塩素からなる群から選択され、及び

$Z^9$ が、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Qが、下記式(Q3)のピリミジン環：

【化22】

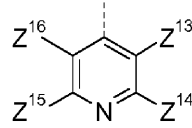


(Q3)

40

50

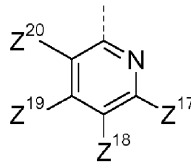
であり、  
 式中、  
 Z<sup>10</sup>及びZ<sup>12</sup>が水素であり、及び  
 Z<sup>11</sup>が、水素及び塩素からなる群から選択され、又は  
 Qが、下記式(Q4)のピリジン環：  
 【化23】



(Q4)

10

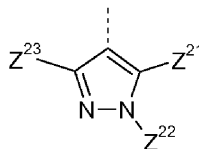
であり、  
 式中、  
 Z<sup>13</sup>、Z<sup>15</sup>、及びZ<sup>16</sup>が水素であり、及び  
 Z<sup>14</sup>が、水素、及び塩素、NH<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-NH  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノからなる群か  
 ら選択され、又は  
 Qが、下記式(Q5)のピリジン環：  
 【化24】



(Q5)

20

であり、  
 式中、  
 Z<sup>17</sup>が、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチルからなる群から選択され、  
 Z<sup>18</sup>及びZ<sup>20</sup>が、水素及び塩素からなる群から選択され、  
 Z<sup>19</sup>が、水素であり、又は  
 Qが、下記式(Q6)のピラゾール環：  
 【化25】



(Q6)

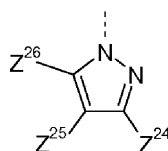
30

40

であり、  
 式中、  
 Z<sup>21</sup>及びZ<sup>23</sup>が水素であり、及び  
 Z<sup>22</sup>が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシエチル、-CH<sub>2</sub>-シク  
 ロプロピル、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-モルホリノ、-CH<sub>2</sub>-C  
 H<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及び/又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-モルホリノからなる群から選択さ  
 れ、又は  
 Qが、下記式(Q7)のピラゾール環：

50

## 【化 2 6】



(Q7)

であり、

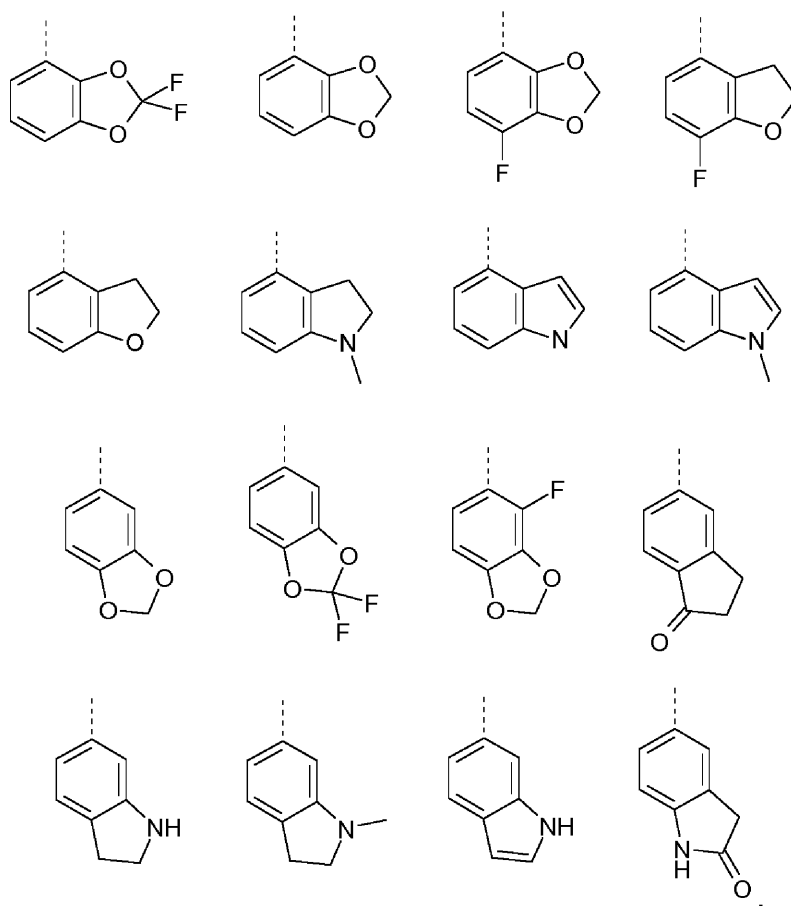
式中、

Z<sup>24</sup> 及び Z<sup>26</sup> が水素であり、及び

Z<sup>25</sup> が、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Qが、

## 【化 2 7】



からなる群から選択される、請求項 1、2、3 又は 4 に記載の化合物

又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

## 【請求項 6】

o が 0 又は 1 であり、

R が、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

n が 0 又は 1 であり、

X が、CH<sub>2</sub> 及び O からなる群から選択され、

Y が CH<sub>2</sub> であり、

R<sup>1</sup> が水素であり、

R<sup>2</sup> が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、シクロ

10

20

30

40

50

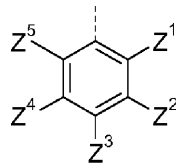
プロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4-フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、 $-N(CH_3)$  (シクロプロピル)、 $-N(CH_3)(CH_2-N(CH_3)_2)$ 、 $-N(CH_3)(CH_2-CHF_2)$ 、 $-N(CH_3)((CH_2)_2O(CH_2)_2)O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-N(CH_3)((CH_2)_2-S-CH_3)$ 、 $-N(CH_3)((CH_2)_2-S(O)-CH_3)$ 、 $-N(CH_3)((CH_2)_2-SO_2-CH_3)$ 、 $-N(CH_3)(1-メチル-ピペリジン-4-イル)$ 、 $-N(CH_3)((CH_2)_2-(オキソピロリジン-1-イル))$ 、モルホリノ、 $CH_2-N(CH_3)_2$  からなる群から選択され、

R<sup>3</sup> が、水素及びメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup> が、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-S$ -メチル、 $-S$ -エチル、 $-S$ -イソプロピル、 $-S(O)_2$ -メチル、 $-S(O)_2$ -エチル、 $-S(O)_2$ -イソプロピルからなる群から選択され、及び

Q が、下記式 (Q1) の置換フェニル環：

【化28】



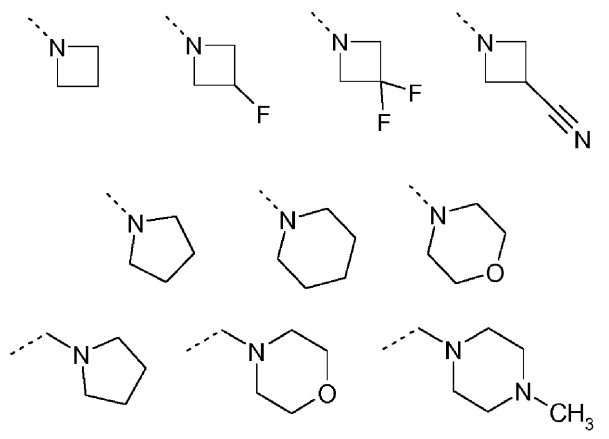
(Q1)

であり、

式中、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 $-O$ -シクロプロピル、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-OCH_2CN$ 、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -メチル、 $-CH_2-O$ -エチル、 $-CH_2-O-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2-O$ -イソプロピル、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2-SCH_3$ 、 $-CH_2-S(O)CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)NH$ -シクロプロピル、及び

【化29】

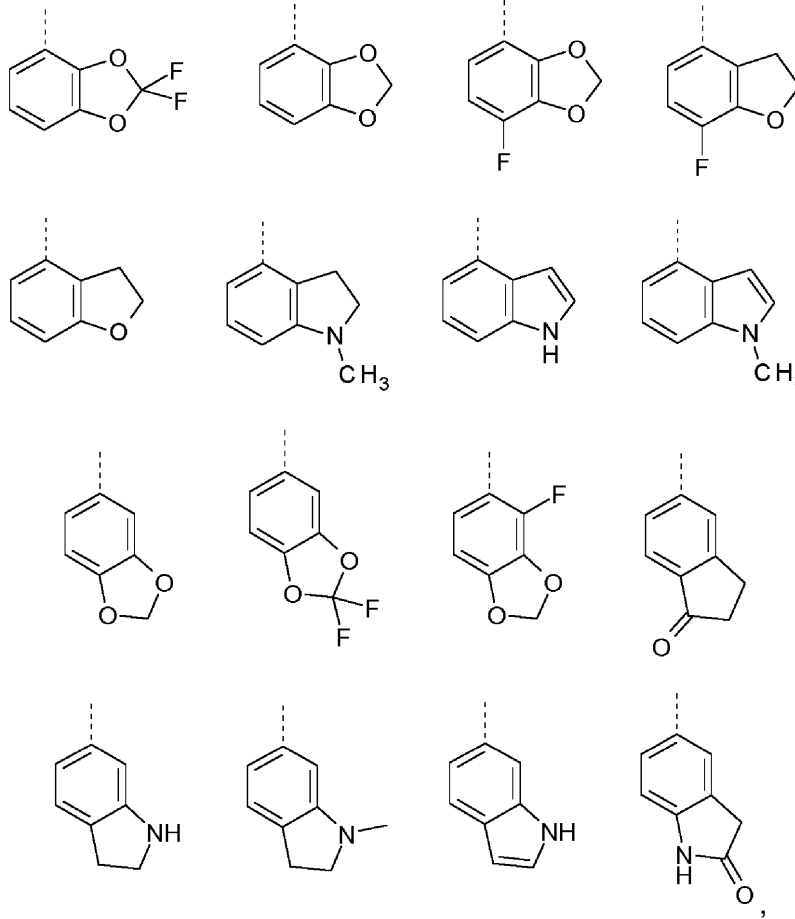


からなる群から選択され、

ここで、Z 1、Z 2、Z 3、Z 4、及びZ 5のうちの少なくとも2個が水素であり、又は

Qが、

【化30】



10

20

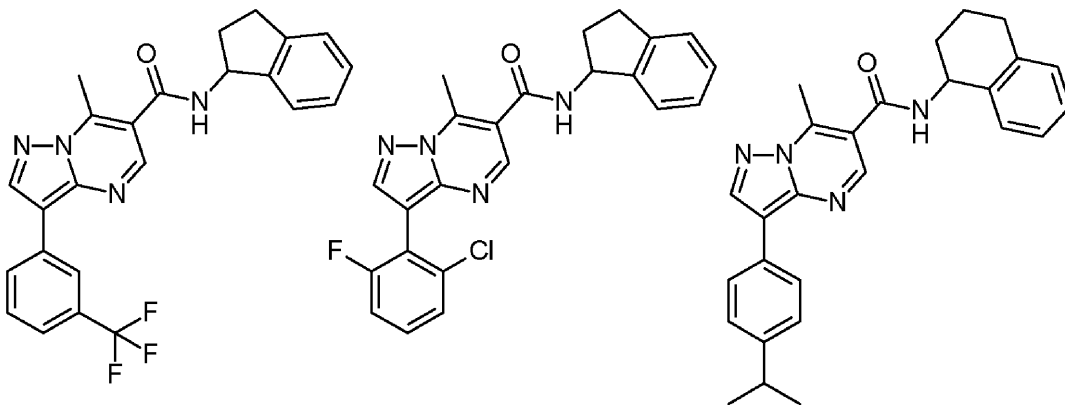
からなる群から選択される、請求項1、2、3、4若しくは5に記載の化合物又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

30

【請求項7】

下記化合物：

【化31】



40

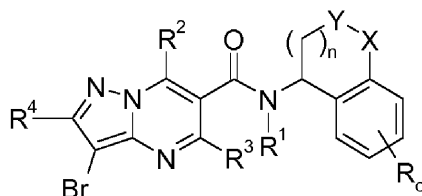
を除く、請求項1、2、3、4、5又は6に記載の化合物及び該化合物の立体異性体、互変異性体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物。

50

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物の製造方法であって、一般式 1 F の中間体化合物：

## 【化 3 2】

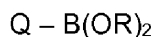


1F,

10

(式中、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、o 及び n は請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物について定義の通りである。)を、下記一般式 1 H の化合物：

## 【化 3 3】

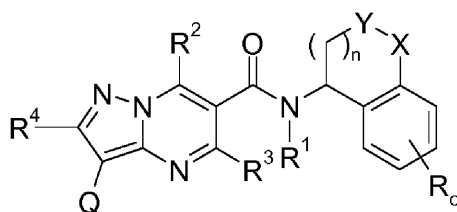


1H,

20

(式中、Q は、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物について定義の通りであり、各 R は個々に H 若しくは Me であることができるか、両方の R がピナコレートである。)と反応させることで、下記一般式 ( I ) の化合物：

## 【化 3 4】



(I),

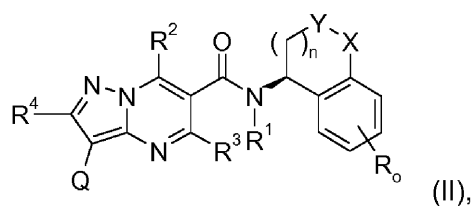
30

(式中、Q、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、o 及び n は、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物について定義の通りである。)を得る段階を含む方法。

## 【請求項 9】

下記一般式 ( II ) の化合物又は該化合物の立体異性体、互変異性体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物若しくは塩、又はそれらの混合物。

## 【化 3 8】



(II),

40

[ 式中、

o は 0 又は 1 であり、

R は、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

n は 0 又は 1 であり、

50



Xは、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、

YはCH<sub>2</sub>であり、

R<sup>1</sup>は水素であり、

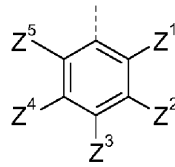
R<sup>2</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4-フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、-N(CH<sub>3</sub>) (シクロプロピル)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(1-メチル-ピペリジン-4-イル)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(オキソピロリジン-1-イル))、モルホリノ、CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>は、水素及びメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-S-メチル、-S-エチル、-S-イソプロピル、-S(O)<sub>2</sub>-メチル、-S(O)<sub>2</sub>-エチル、-S(O)<sub>2</sub>-イソプロピルからなる群から選択され、及び

Qは、下記式(Q1)の置換フェニル環：

【化39】



(Q1)

であり、

式中、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>は独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-メチル、-CH<sub>2</sub>-O-エチル、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-イソプロピル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)NH-シクロプロピル、及び

10

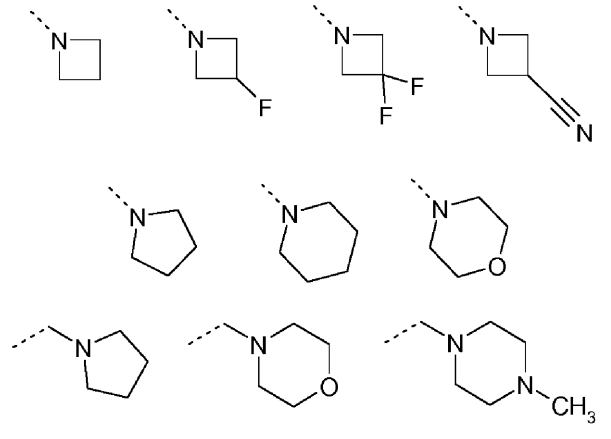
20

30

40

50

## 【化 4 0】



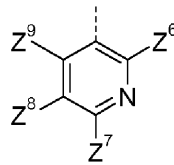
10

からなる群から選択され、

ここで、Z 1、Z 2、Z 3、Z 4、及び Z 5 のうちの少なくとも 2 個が水素であり、又は

Q は、下記式 ( Q 2 ) のピリジン環：

## 【化 4 1】



(Q2)

20

であり、

式中、

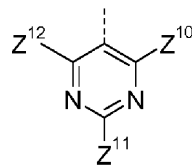
Z 6 は水素であり、

Z 7、Z 8 は独立に、水素、フッ素、塩素からなる群から選択され、及び

Z 9 は、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Q は、下記式 ( Q 3 ) のピリミジン環：

## 【化 4 2】



(Q3)

30

であり、

式中、

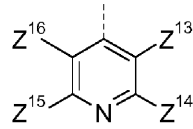
Z 1 0 及び Z 1 2 は水素であり、及び

Z 1 1 は、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Q は、下記式 ( Q 4 ) のピリジン環：

40

## 【化 4 3】



(Q4)

であり、

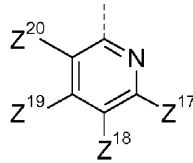
式中、

Z 1 3、Z 1 5、及び Z 1 6 は水素であり、及び

Z 1 4 は、水素及び塩素、NH<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノからなる群から選択され、又は

Q は、下記式 ( Q 5 ) のピリジン環：

## 【化 4 4】



(Q5)

であり、

式中、

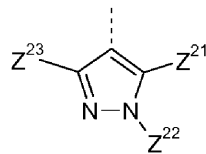
Z 1 7 は、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチルからなる群から選択され、

Z 1 8 及び Z 2 0 は、水素及び塩素からなる群から選択され、

Z 1 9 は水素であり、又は

Q は、下記式 ( Q 6 ) のピラゾール環：

## 【化 4 5】



(Q6)

であり、

式中、

Z 2 1 及び Z 2 3 は水素であり、及び

Z 2 2 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシエチル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-モルホリノ、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及び/又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-モルホリノからなる群から選択され、又は

Q は、下記式 ( Q 7 ) のピラゾール環：

10

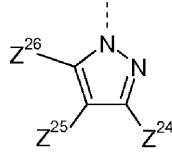
20

30

40

50

【化 4 6】



(Q7)

であり、

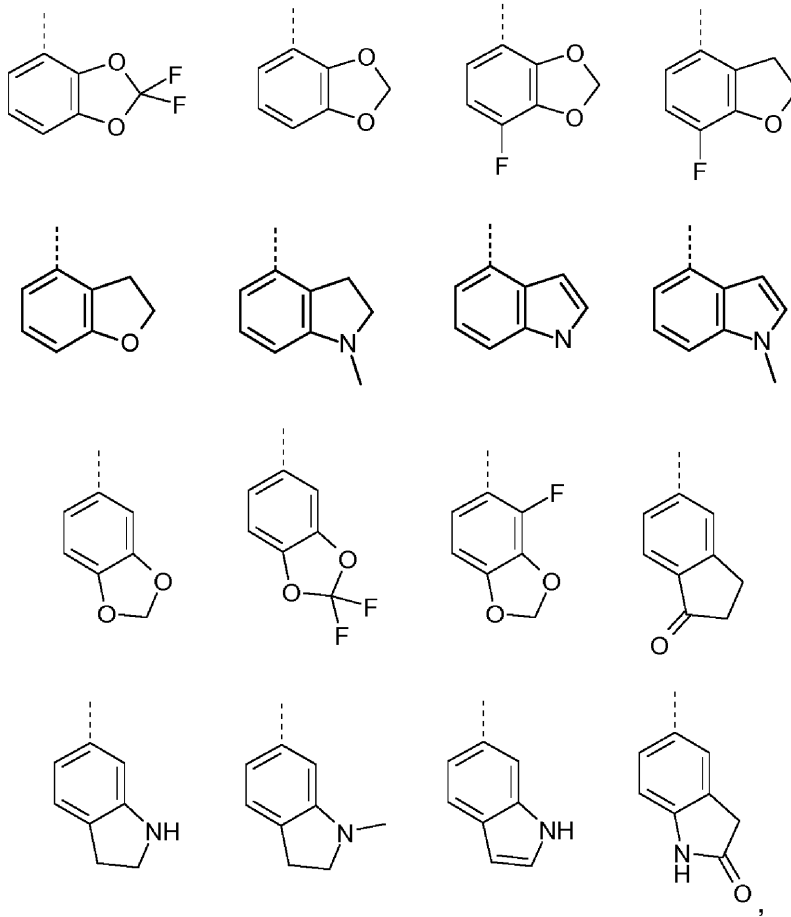
式中、

Z<sup>24</sup> 及び Z<sup>26</sup> は水素であり、及び

Z<sup>25</sup> は、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Qは、

【化 4 7】



からなる群から選択される。]

【請求項 10】

疾患の防除、治療及び/又は予防に使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物、又は請求項 9 に記載の一般式 ( I I ) の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物、又は請求項 9 に記載の一般式 ( I I ) の化合物、及び 1 以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 12】

疾患の防除、治療及び/又は予防のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物、又は請求項 9 に記載の一般式 ( I I ) の化合物を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

疾患の防除、治療及び/又は予防のための医薬製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物、又は請求項 9 に記載の一般式 (II) の化合物の使用。

## 【請求項 14】

前記疾患が蠕虫感染症である、請求項 13 に記載の使用。

## 【請求項 15】

駆虫薬的に有効量の少なくとも一つの請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義の又は請求項 9 で定義の化合物、又は請求項 11 で定義の医薬組成物を投与することにより、非ヒト動物での蠕虫感染症を防除する方法。

10

## 【請求項 16】

前記疾患が蠕虫感染症である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

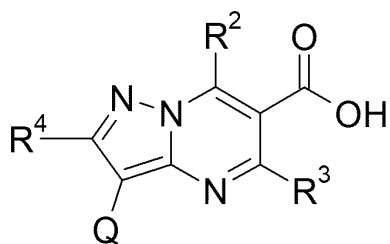
## 【請求項 17】

前記疾患が蠕虫感染症である、請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、  
一般式 2 E

## 【化 48】



20

2 E

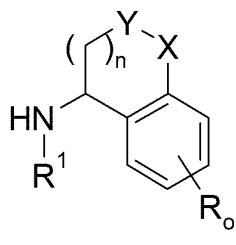
[式中、

Q、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。]

30

の中間体化合物を一般式 1 G

## 【化 49】



40

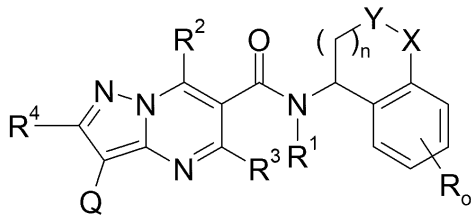
1 G

[式中、

R、R<sup>1</sup>、X、Y、oおよびnは請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物について定義の通りである。]

の化合物と反応させ、一般式 (I)

50



(I)

[ 式中、

Q、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、oおよびnは請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義の通りである。]

を得る工程を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載及び定義される一般式(I)の新規なピラゾロピリミジン誘導体、前記化合物の製造方法、前記化合物、前記化合物を含む医薬組成物及び組み合わせの製造に有用な中間体化合物、及び疾患の防除、治療及び/又は予防のための、特に動物及びヒトでの蠕虫による感染、詳細には消化管及び腸外線虫による感染の防除、治療及び/又は予防のための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用、そのような化合物を含む製剤並びに単独薬剤としての又は他の有効成分と組み合わせた動物及びヒトでの蠕虫による感染、詳細には消化管及び腸外線虫による感染の防除、治療及び/又は予防方法を包含するものである。

【背景技術】

【0002】

全ての市販の駆虫薬に対する抵抗性の発生は、動物薬の分野において大きい問題となりつつあるように思われる。線虫防除を管理するために駆虫薬を大規模に使用することで、非常に抵抗性の強い蠕虫群が顕著に選択される結果となった。従って、全ての駆虫薬類に対する抵抗性が蔓延することで、ウシ、ヤギ、ヒツジ及びウマにおける効果的な蠕虫防除が脅威に曝されている。さらに、イヌでのイヌ糸状虫病の予防が奏功するか否かは、現在のところ、専ら大環状ラクトン系の使用にかかっているが、米国及びブラジルの一部地域での犬糸状虫における大環状ラクトン抵抗性を示す証拠が明瞭にあることから、それは危険な状態にある。

【0003】

駆虫薬に対するヒト蠕虫の抵抗性は現時点では希であると思われるが、前述の獣医学分野での駆虫薬抵抗性の蔓延について、ヒト蠕虫病(helminthosis)の治療でも考慮する必要がある。フィラリア症に対する持続的過小投与治療によって、非常に抵抗性の高い遺伝子型が生じ得るものであり、ある種の駆虫薬(例えば、ブラジカンテル、ベンゾイミダゾール及びニクロサミド)に関して抵抗性が既に報告されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、新たな分子作用機序を有する抵抗性打破性駆虫薬が至急必要とされている。

【0005】

本発明の目的は、好ましくは、処理を受ける生物に対して有害な毒性効果を持たずに、動物及びヒトにおける蠕虫による感染の防除、治療及び/又は予防のための、特に比較的低用量で、広スペクトルの蠕虫に対して満足な若しくは改良された駆虫薬活性を有する、医学分野、特別には獣医学分野で駆虫薬として使用することが可能な化合物を提供することにある。

10

20

30

40

50

## 【0006】

ある種のピラゾロピリミジンカルボキサミド類が、Journal of Medicinal Chemistry, 55, (7), 3563-3567に記載の内因性リガンド3-ヒドロキシブチレート類の効力を高めるその活性に関連している。他のピラゾロピリミジンカルボキサミド類が、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, (18), 4948-4951においてのように、高アフィニティニコチン酸受容体GPR109Aに対するアロステリック作動薬であると記載されている。さらに、ピラゾロピリミジンカルボキサミド類が、タンパク質キナーゼモジュレーターとして(EP1918291)、皮膚疾患の治療若しくは予防のための有効成分として(WO2009041663)又はNAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤として(WO2003091256)知られている。前記化合物のライブラリ合成プロセスについてのある種の方法が、Journal of Combinatorial Chemistry, 9, (3), 507-512に記載されている。

10

## 【0007】

しかしながら、最新技術には、本明細書に記載及び定義されている本発明の一般式(I)の新規なピラゾロピリミジン誘導体についての記載はない。

## 【0008】

本発明の化合物が驚くべき及び有利な特性を有することが見出され、それが本発明の基礎をなしている。

## 【0009】

特に、本発明の化合物は、驚くべきことに、線虫のSlc-1と効果的に相互作用することが認められている。この相互作用は、特に消化管線虫、自由生息線虫及びフィラリアの麻痺/阻害を達成することを特徴とするものであり、そのデータについては生物実験の部に記載している。従って、本発明の化合物は、消化管及び腸外蠕虫感染、特にフィラリアなどの線虫による消化管及び腸外感染の防除、治療及び/又は予防のための駆虫薬として用いることができる。

20

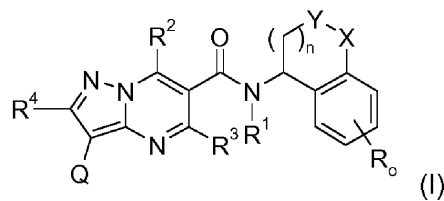
## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

第1の態様によれば、本発明は、下記一般式(I)の化合物並びにその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含するものである。

30

## 【化1】



## 【0011】

式中、

oは0、1、2、3又は4であり、

Rは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

40

50

n は 0 又は 1 であり、

X、Y は独立に、 $CR^5R^6$ 、O、S、及び  $N-R^7$  からなる群から選択され、X 及び Y のうちの少なくとも一つが  $CR^5R^6$  であり、

$R^1$  は、水素、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_4$ -アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_1-C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_3-C_6$ -ハロゲノシクロアルキル、 $C_3-C_4$ -アルケニル、 $C_3-C_4$ -アルキニル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル- $C_1-C_3$ -アルキル、シアノ- $C_1-C_4$ -アルキル、アミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_1-C_4$ -アルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、ジ- ( $C_1-C_4$ -アルキル) アミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニル、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルカルボニル、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキルカルボニル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、及び 1~5 個のハロゲン原子を有する  $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

$R^2$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $-CHO$ 、 $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、 $C_2-C_4$ -アルキニル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有するベンジル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_3-C_6$ -シクロアルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル)( $C_3-C_6$ -シクロアルキル)、 $-NH(4\sim 7$  員のヘテロシクロアルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル)( $4\sim 7$  員のヘテロシクロアルキル)、 $-NH(C_1-C_4$ -アルコキシ)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル)( $C_1-C_4$ -アルコキシ)、 $-NH-SO_2-(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(SO_2-[C_1-C_4$ -アルキル])( $C_1-C_4$ -アルキル)、( $C_1-C_4$ -アルキル)- $NH-C_1-C_4$ -アルキル-、( $C_1-C_4$ -アルキル) $_2-N-C_1-C_4$ -アルキル-、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、( $C_1-C_4$ -アルコキシイミノ)- $C_1-C_4$ -アルキル、並びに 4~7 員のヘテロシクロアルキル、少なくとも 1 個の窒素原子を有する 5 員ヘテロアリアル (その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は分子の残りの部分に連結されている。) 及び少なくとも 1 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリアル

の群から選択される単環式複素環からなる群から選択され、 $R^2$  におけるこれらはそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $C_1-C_4$ -アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、1~5 個のハロゲン原子を有する  $C_1-C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキル、1~5 個のハロゲン原子を有する  $-SO_2-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル、 $-S-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキル及び  $-S(O)-C_1-C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換されていても良く、及びここで、 $R^2$  における各  $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル及び  $C_1-C_4$ -アルコキシは、ハロゲン、OH、 $NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、 $-C(O)-NH(C_1-C_4$ -アルキル)、 $-C(O)-N(C_1-C_4$ -アルキル) $_2$ 、 $-C(O)-NH(C_3-C_6$ -シクロアルキル)、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $-S-C_1-C_4$ -アルキル、 $-S(O)-C_1-C_4$ -アルキル、 $-SO_2-C_1-C_4$ -アルキルで置換されていても良く、又は 4~7 員のヘテロシクロアルキル又は少なくとも 1 個の窒素原子を有する 5 員ヘテロアリアル (その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は  $C_1-C_4$ -アルキル又は  $C_3-C_6$ -シクロアルキルに連結されている。) の群から選択される単環式複素環によって置換されていても良く、それらはそれ

10

20

30

40

50



ぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、オキソ、チオノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $1 \sim 5$ 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $1 \sim 5$ 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルコキシ、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ 、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $1 \sim 5$ 個のハロゲン原子を有する $-SO_2 - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $-S - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル及び $-S(O) - C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、

$R^3$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $1 \sim 5$ 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、及び $C_3 - C_6$ -シクロアルキルからなる群から選択され、  
 $R^4$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $1 \sim 5$ 個のハロゲン原子を有する $C_1 - C_4$ -ハロゲノアルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-S - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、 $-S(O) - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 、及び $-SO_2 - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ からなる群から選択され、

$R^5$ は、水素、フッ素及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

$R^6$ は、水素、フッ素及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

$R^7$ は、水素及び $C_1 - C_4$ -アルキルからなる群から選択され、

Qは、6員若しくは10員のアリアル及び5～10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1、2、3、4若しくは5個の置換基で置換されていても良い。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

「置換された」という用語は、指定の原子若しくは基上の1以上の水素原子が、指定の基から選択されるものによって置き換わっていることを意味するが、ただし、現状下で、指定の原子の通常の価数を超えるものではない。置換基及び/又は可変要素の組み合わせが許容される。

【0013】

「置換されていても良い」という用語は、置換基の数がゼロに等しいかゼロ以外であることができることを意味する。別段の断りがない限り、置換されていても良い基は、いずれか利用可能な炭素若しくは窒素原子上で水素原子に代えて非水素置換基とすることで収容できるだけの数の適宜の置換基によって置換されていても良い。通常、適宜の置換基(存在する場合)の数は、1、2、3、4又は5、特に1、2又は3であることができる。

【0014】

本明細書で使用される場合、「1以上」という用語は、例えば本発明の一般式(I)の化合物の置換基の定義において「1、2、3、4又は5、特に1、2、3又は4、詳細には1、2又は3、更に詳細には1又は2」を意味する。

【0015】

本明細書で使用される場合、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子又は硫黄原子に結合している酸素原子を表す。

【0016】

「環置換基」という用語は、環上の利用可能な水素原子に置き換わる芳香環若しくは非芳香環に結合した置換基を意味する。

【0017】

複合置換基が複数部分から構成される場合、例えば $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}) - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ の場合、ある部分の位置は、前記複合置換基のいずれかが好適な位置にあることが可能である。すなわち、 $C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}$ 部分は、前記 $(C_1 - C_4 - \text{アルコキシ}) - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ 基の $C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 部分のいずれかの炭素原子に結合していることができる。そのような複合置換基の開始点又は終端にある

10

20

30

40

50

ハイフンは、前記複合置換基の分子の残りの部分への結合箇所を示すものである。炭素原子及び適宜に例えば窒素、酸素若しくは硫黄原子などの1硫黄のヘテロ原子を含む環が置換基で置換されている場合、前記置換基は前記環のいずれか好適な位置で結合していることが可能であり、それは好適な炭素原子及び/又は好適なヘテロ原子に結合している。

## 【0018】

本明細書で使用される場合、「含む」という用語は、「からなる」を包含するものである。

## 【0019】

本明細書の範囲内において、いずれかの項目が「本明細書で言及の」と称される場合、それは、それが本明細書のいずれかの箇所で言及され得ることを意味している。

## 【0020】

本明細書において言及される用語は、次の意味を有する。

## 【0021】

「ハロゲン原子」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、特にフッ素、塩素又は臭素原子を意味する。

## 【0022】

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語は、1、2、3若しくは4個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐の飽和1価炭化水素基を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル若しくはtert-ブチル基、又はその異性体である。特に、前記基は、1、2若しくは3個の炭素原子を有し（「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル」）、例えばメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピル基である。

## 【0023】

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和1価炭化水素基であって、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語が上記で定義の通りであり、1個若しくは2個の水素原子がヒドロキシ基で置き換わっているものを意味し、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロパン-2-イル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル、3-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル基である。

## 【0024】

「-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)」又は「-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和1価基であって、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語が上記で定義の通りであるものを意味し、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ又はN,N-ジエチルアミノ基である。

## 【0025】

「-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」、「-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」又は「-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和基であって、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語が上記で定義の通りであるものを意味し、例えばメチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル又はtert-ブチルスルファニル基、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル又はtert-ブチルスルフィニル基、又はメチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル又はtert-ブチルスルホニル基である。

## 【0026】

10

20

30

40

50

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル」という用語は、直鎖若しくは分岐の飽和1価炭化水素基であって、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語が上記で定義の通りであり、1以上の水素原子が、ハロゲン原子によって同一若しくは異なって置き換わっているものを意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。詳細には、全ての前記ハロゲン原子がフッ素原子である（「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-フルオロアルキル」）。前記C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル基は、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル又は1,3-ジフルオロプロパン-2-イルである。

## 【0027】

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ」という用語は、式(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-O-の直鎖若しくは分岐の飽和1価基であって、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル」という用語が上記で定義の通りであるものを意味し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ又はtert-ブトキシ基、又はその異性体である。

## 【0028】

「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ」という用語は、1以上の水素原子がハロゲン原子で同一又は異なって置き換わっている上記で定義の直鎖若しくは分岐の飽和1価C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ基を意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素原子である。前記C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ基は、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ又はペンタフルオロエトキシである、

「C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル」という用語は、1個の二重結合を含み、2、3若しくは4個の炭素原子を有する直鎖若しくは分岐の1価炭化水素基を意味する。前記C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル基は、例えば、エテニル(又は「ビニル」)、プロパ-2-エン-1-イル(又は「アリル」)、プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-3-エンイル、ブタ-2-エンイル、ブタ-1-エンイル、プロパ-1-エン-2-イル(又は「イソプロペニル」)、2-メチルプロパ-2-エンイル、1-メチルプロパ-2-エンイル、2-メチルプロパ-1-エンイル又は1-メチルプロパ-1-エンイル基である。特に、前記基はアリルである。

## 【0029】

「C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル」という用語は、1個の三重結合を含み、2、3若しくは4個の炭素原子を含む直鎖1価炭化水素基を意味する。前記C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ-1-インイル、プロパ-2-インイル(又は「プロパルギル」)、ブタ-1-インイル、ブタ-2-インイル、ブタ-3-インイル又は1-メチルプロパ-2-インイル基である。特に、前記アルキニル基は、プロパ-1-インイル又はプロパ-2-インイルである。

## 【0030】

「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル」という用語は、3、4、5若しくは6個の炭素原子を含む飽和1価単環式炭化水素環を意味する（「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル」）。前記C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基は、例えば単環式炭化水素環であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基である。

## 【0031】

「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-ハロゲノシクロアルキル」という用語は、飽和1価単環式炭化水素環であって、「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル」という用語が上記で定義の通りであり、1以上の水素原子がハロゲン原子によって同一又は異なって置き換わっているものを意味する。特に、前記ハロゲン原子はフッ素又は塩素原子である。前記C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-ハロゲノシクロアルキル基は例えば、1個若しくは2個のフッ素又は塩素原子で置換されている単環式炭化水素環であり、例えば1-フルオロ-シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、2,3-ジフルオロシクロプロピル、1-クロロシクロプロピル、2-クロロシクロプロピル、2,2-ジクロロシクロプロピル、2,3-ジ

10

20

30

40

50

クロロシクロプロピル、2 - フルオロ - 2 - クロロシクロプロピル及び2 - フルオロ - 3 - クロロシクロプロピル基である。

【0032】

「4～7員のヘテロシクロアルキル」及び「4～6員のヘテロシクロアルキル」という用語は、合計で4、5、6若しくは7個、又はそれぞれ、4、5若しくは6個の環原子を有する単環式飽和複素環であって、一連のN、O及びSからの1個若しくは2個の同一若しくは異なる環ヘテロ原子を含むものを意味し、前記ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子又は存在する場合は窒素原子のうちのいずれか一つを介して分子の残りの部分に結合していることができる。

【0033】

前記ヘテロシクロアルキル基は、4員環、例えばアゼチジニル、オキセタニル若しくはチエタニル；又は5員環、例えばテトラヒドロフラニル、1,3 - ジオキサニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、1,1 - ジオキシドチオラニル、1,2 - オキサゾリジニル、1,3 - オキサゾリジニル又は1,3 - チアゾリジニル；又は6員環、例えばテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、1,3 - ジオキサニル、1,4 - ジオキサニル又は1,2 - オキサジナニル、又は7員環、例えばアゼパニル、1,4 - ジアゼパニル又は1,4 - オキサゼパニルであることができるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

特に、「4～6員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子及び適宜に一連のN、O、Sからの1個のさらなる環ヘテロ原子を含む上記で定義の4～6員ヘテロシクロアルキルを意味する。詳細には、「5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル」は、1個の環窒素原子及び適宜に一連のN、Oからの1個のさらなる環ヘテロ原子を含む、合計で5個若しくは6個の環原子を有する単環式飽和複素環を意味する。

【0035】

「6員若しくは10員のアリール」という用語は、6又は10個の炭素環原子を有する1価の単環式若しくは二環式芳香環を意味し、例えばフェニル又はナフチル基である。

【0036】

「ヘテロアリール」という用語は、5、6、8、9、10、11、12、13若しくは14個の環原子（「5～14員ヘテロアリール」基）、特に5、6、9若しくは10個の還原子（「5～10員のヘテロアリール」基）を有する1価の単環式、二環式若しくは三環式芳香環であって、少なくとも1個の環ヘテロ原子及び適宜に一連のN、O及び/又はSからの1個、2個若しくは3個のさらなる環ヘテロ原子を含み、環炭素原子を介して、又は適宜に環窒素原子（価数によって許容される場合）を介して結合しているものを意味する。

【0037】

前記ヘテロアリール基は、5員ヘテロアリール基、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル若しくはテトラゾリル；又は6員ヘテロアリール基、例えばピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル若しくはトリアジニル；又は三環式ヘテロアリール基、例えば、カルバゾリル、アクリジニル若しくはフェナジニル；又は9員ヘテロアリール基、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル若しくはプリニル；又は10員ヘテロアリール基、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル又はプテリジニルであることができる。

【0038】

概して、及び別段の断りがない限り、ヘテロアリール又はヘテロアリーレン基は、その

10

20

30

40

50

全ての可能な異性体型、例えば互変異体及び分子の残りの部分への連結箇所に関する位置異性体を含む。従って、いくつかの例示的な非限定的例を挙げると、ピリジニルという用語は、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル及びピリジン - 4 - イルを含み；又はチエニルという用語は、チエン - 2 - イル及びチエン - 3 - イルを含む。

【0039】

例えば「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル」、「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル」、「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ヒドロキシアルキル」、「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ」又は「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルコキシ」の定義の文脈で、本明細書で使用される場合の「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>」という用語は、1 ~ 4 個の有限数の炭素原子、すなわち 1、2、3 若しくは 4 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

10

【0040】

さらに、本明細書で使用される場合、例えば「C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル」又は C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - ハロゲノシクロアルキルの定義の文脈で、本明細書において使用される場合の「C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>」という用語は、3 ~ 6 の有限数の炭素原子、すなわち 3、4、5 若しくは 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0041】

ある範囲の値が提供されている場合、その範囲は、その範囲内の各値及び下位範囲を包含するものである。

【0042】

例えば：

「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>、及び C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> を包含し；

20

「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>」は、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>、及び C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> を包含し；

「C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>」は、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、及び C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> を包含し；

「C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>」は、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub> - C<sub>9</sub> 及び C<sub>9</sub> - C<sub>10</sub> を包含し；

30

「C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>」は、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub> 及び C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub> を包含し；

「C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>」は、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>、及び C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> を包含し；

「C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub>」は、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub> 及び C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub> を包含し；

40

「C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>」は、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> 及び C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub> を包含し；

「C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>」は、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub> 及び C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> を包含し；

「C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>」は、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub> - C<sub>9</sub> 及び C<sub>9</sub> - C<sub>10</sub> を包含し；

「C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>」は、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>9</sub>、C<sub>7</sub> - C<sub>8</sub>、C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub>、C<sub>8</sub> -

50

C<sub>9</sub>及びC<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>を包含する。

【0043】

本明細書で使用される場合、「脱離基」という用語は、結合電子を一緒に取り込む安定化学種として化学反応で置き換えられる原子又は原子群を意味する。特に、そのような脱離基は、ハライド、特にフッ化物、塩化物、臭化物若しくはヨウ化物、(メチルスルホニル)オキシ、[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ、[(ノナフルオロブチル)スルホニル]オキシ、(フェニルスルホニル)オキシ、[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-プロモフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(2-ニトロフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)スルホニル]オキシ、[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]オキシ、[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]オキシ及び[(4-メトキシフェニル)スルホニル]オキシを含む群から選択される。

10

【0044】

本発明の文脈におけるオキシ置換基は、二重結合を介して炭素原子に結合している酸素原子を意味する。

【0045】

一般式(I)の化合物が同位体型として存在することが可能である。従って本発明は、一般式(I)の化合物の1以上の同位体型、特に一般式(I)の重水素含有化合物を含む。

【0046】

化合物又は試薬の「同位体型」という用語は、そのような化合物を構成する同位体の1以上の不自然な割合を示す化合物と定義される。

20

【0047】

「一般式(I)の化合物の同位体型」という用語は、そのような化合物を構成する同位体の1以上の不自然な割合を示す一般式(I)の化合物と定義される。

【0048】

「不自然な割合」という表現は、天然の存在比より高いそのような同位体の割合を意味する。この文脈で適用される同位体の天然存在比は、Isotopic Compositions of the Elements 1997, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998に記載されている。

30

【0049】

そのような同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の安定且つ放射性同位体、例えばそれぞれ<sup>2</sup>H(重水素)、<sup>3</sup>H(三重水素)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>129</sup>I及び<sup>131</sup>Iなどがある。

【0050】

本明細書で指定の障害の治療及び/又は予防に関して、一般式(I)の化合物の同位体型は好ましくは、重水素を含む(「一般式(I)の重水素含有化合物」)。1以上の放射性同位体、例えば<sup>3</sup>H又は<sup>14</sup>Cが組み込まれた一般式(I)の化合物の同位体型が、例えば、薬剤及び/又は基質組織分布研究において有用である。これらの同位体は、その組み込みの容易さ及び検出性のために特に好ましい。<sup>18</sup>F又は<sup>11</sup>Cなどの陽電子放出同位体を、一般式(I)の化合物に組み込むことができる。一般式(I)の化合物のこれらの同位体型は、イン・ビボ撮像用途において有用である。一般式(I)の重水素含有及び<sup>13</sup>C含有化合物を、前臨床又は臨床試験の文脈での質量分析で用いることができる。

40

【0051】

一般式(I)の化合物の同位体型は、通常、試薬に代えて前記試薬の同位体型を用いることで、好ましくは重水素含有試薬を用いることで、本明細書における図式及び/又は実施例に記載のものなどの、当業者に公知の方法によって製造することができる。所望の重水素化部位に応じて、一部の場合で、D<sub>2</sub>Oからの重水素を、化合物に直接、又はそのよう

50

な化合物を合成するのに有用な試薬に組み込むことができる。重水素ガスも、分子中に重水素を組み込む上で有用な試薬である。オレフィン結合及びアセチレン結合の接触重水素化が、重水素組み込みの迅速な経路である。重水素ガス存在下の金属触媒（すなわち、Pd、Pt、及びRh）を用いて、炭化水素を含む官能基における水素を重水素に直接交換することができる。多様な重水素化試薬及び合成構成単位が、例えばC/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; 及びCombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USAなどの会社から市販されている。

#### 【0052】

「一般式(I)の重水素含有化合物」という用語は、1以上の水素原子が1以上の重水素原子によって置き換わっており、一般式(I)の化合物の各重水素化位置での重水素の存在比が、約0.015%である重水素の天然存在比より高い一般式(I)の化合物と定義される。特に、一般式(I)の重水素含有化合物において、一般式(I)の化合物の各重水素化位置での重水素の存在比は、前記位置で、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%又は80%より高く、好ましくは90%、95%、96%又は97%より高く、さらにより好ましくは98%又は99%より高い。各重水素化位置での重水素の存在比が、他の重水素化位置での重水素の存在比から独立であることは明らかである。

#### 【0053】

1以上の重水素原子の一般式(I)の化合物への選択的組み込みによって、分子の物理化学特性（例えば、酸性度[C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], 塩基性度[C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親油性[B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]）及び/又は代謝プロファイルが変わる可能性があり、親化合物の代謝物に対する比率又は生成する代謝物の量に変化が生じる可能性がある。そのような変化によって、ある種の治療上の利点が生じ得ることから、状況によっては好ましいことがあり得る。代謝及び代謝物の比率が変化する代謝切り換えの速度低下が報告されている(A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。親薬剤及び代謝物への曝露におけるこれらの変化により、一般式(I)の重水素含有化合物の薬力学、耐容性及び効力に関して重要な結果を生じる可能性がある。場合により、重水素置換によって、望ましくないか有毒な代謝物の生成が低減若しくは消失し、所望の代謝物の生成が促進される（例えば、Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。他の場合、重水素化の主要な効果は、全身クリアランス速度を低下させることである。結果的に、化合物の生物学的半減期が延長される。可能性がある臨床上的利点には、ピークレベル低下及びトラフレベル上昇を伴って同様の全身曝露を維持する能力などがあると考えられる。これによって、特定の化合物の薬物動態/薬力学関係に応じて、副作用軽減及び効力増強に至ると考えられる。ML-337(C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)及びオダナカティブ(K. Kassahun et al., WO 2012/112363)が、この重水素効果の例である。代謝速度低下によって、全身クリアランス速度の変化をもたらすことなく薬剤の曝露が増加する更に他の場合が報告されている（例えば、ロフェコキシブ:F. Schneider et al., Arzneim. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295; テラプレビル:F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。この効果を示す重水素化薬剤によって、投与必要量が低減する可能性があり（例えば、所望の効果を達成するための投与回数低下及び用量低下）、及

10

20

30

40

50

び / 又は代謝物負荷が軽減される可能性がある。

【 0 0 5 4 】

一般式 ( I ) の化合物は、複数の可能な代謝攻撃部位を有し得る。物理化学特性及び代謝プロファイルに対する上記効果を最適化するため、1以上の重水素 - 水素交換のある種のパターンを有する一般式 ( I ) の重水素含有化合物を選択することができる。特に、一般式 ( I ) の重水素含有化合物の重水素原子は、炭素原子に結合し、シトクロム P 4 5 0 などの代謝酵素の攻撃部位である一般式 ( I ) の化合物の位置に存在する。

【 0 0 5 5 】

化合物、塩、多形体、水和物、溶媒和物などの言葉の複数形が本明細書で用いられている場合、それは、単数の化合物、塩、多形体、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するものと理解される。

10

【 0 0 5 6 】

「安定な化合物」又は「安定構造」は、反応混合物から有用な程度の純度までの単離、及び有効な治療剤への製剤を生き残るのに十分な堅牢性を有する化合物を意味する。

【 0 0 5 7 】

本発明の化合物は、各種所望の置換基の位置及び性質に応じて、1以上の不斉中心を含む場合がある。1以上の不斉炭素原子が ( R ) 又は ( S ) 配置で存在することが可能であることで、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物が、複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物が生じ得る。場合によっては、所定の結合、例えば特定化合物の二つの置換された芳香環に隣接する中心結合周囲での回転が制限されていることによって、不斉が存在することも可能である。

20

【 0 0 5 8 】

好ましい化合物は、より望ましい生理活性を生じるものである。本発明の化合物の分離、純粋若しくは部分精製された異性体及び立体異性体又はラセミ若しくはジアステレオマー混合物も、本発明の範囲に含まれる。そのような材料の精製及び分離は、当業界で公知の標準的技術によって行うことができる。

【 0 0 5 9 】

好ましい異性体は、より望ましい生理活性を生じるものである。本発明の化合物のこれらの分離、純粋若しくは部分精製された異性体又はラセミ混合物も、本発明の範囲に含まれる。そのような材料の精製及び分離は、当業界で公知の標準的技術によって行うことができる。

30

【 0 0 6 0 】

光学異性体は、従来の方法に従うラセミ混合物の分割によって、例えば光学活性な酸若しくは塩基を用いるジアステレオ異性体塩の形成、又は共有結合ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンファースルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、方法当業界で公知の方法によって、例えば、クロマトグラフィー若しくは分別結晶によって、物理的及び / 又は化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。次に、光学活性塩基若しくは酸を、分離されたジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の異なる分離方法は、キラルクロマトグラフィー ( 例えば、キラル相を用いる H P L C カラム ) を用いるものであり、その場合に、従来の誘導体化を行っても行わなくても良く、それはエナンチオマーの分離を最大とするために最適に選択される。キラル相を用いる好適な H P L C カラムは市販されており、例えば特に、いずれも通常選択可能であるダイセル ( Daicel ) の製造品、例えば Chiracel OD 及びキラセル Chiracel OJ がある。誘導体を伴っても良い酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物は、光学活性原料を用いるキラル合成によっても得ることができる。

40

【 0 0 6 1 】

異なる種類の異性体を互いから区別するには、IUPAC規則セクション E ( Pure Appl Chem 45 , 11 - 30 , 1976 ) を参照する。

【 0 0 6 2 】

50

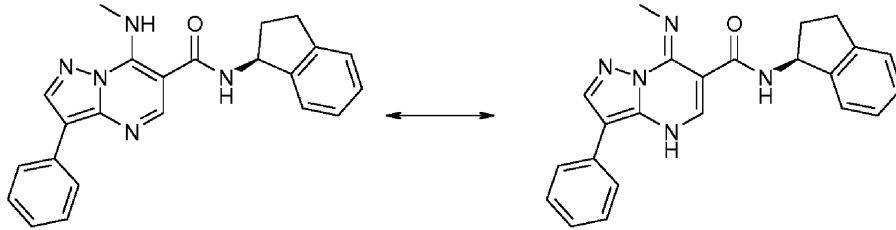


本発明は、単一の立体異性体として、又はいずれかの比率での前記立体異性体、の混合物としての本発明の化合物の全ての可能な立体異性体、例えば (R) - 若しくは (S) - 異性体を含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの単離は、いずれか好適な最新の方法、例えばクロマトグラフィー、特に例えばキラルクロマトグラフィーによって行われる。

【0063】

さらに、本発明の化合物は、互変異体として存在することができる。例えば、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)基としてR<sup>2</sup>を有するピラゾロピリミジン部分を含む本発明の化合物は、アミノ互変異体、又はイミノ互変異体として、又はその二つの互変異体のいずれかの量での混合物で、すなわち：

【化2】



【0064】

で存在することができる。

【0065】

本発明は、単一の互変異体として、又はいずれかの比率での前記互変異体の混合物としての本発明の化合物の全ての可能な互変異体を含む。

【0066】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているものと定義されるN-オキサイドとして存在することができる。本発明は、全てのそのような可能なN-オキサイドを含む。

【0067】

本発明はまた、代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容される塩、及び/又は共沈物などの本発明の化合物の有用な形態も包含する。

【0068】

本発明の化合物は、本発明の化合物が極性溶媒、特に例えば水、メタノール又はエタノールを、その化合物の結晶格子の構造要素として含む水和物として、又は溶媒和物として存在することができる。極性溶媒、特に水の量が、化学量論比で又は非化学量論比で存在することが可能である。化学量論量の溶媒和物、例えば水和物の場合、それぞれ半、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-などの溶媒和物又は水和物が可能である。本発明は、全てのそのような水和物又は溶媒和物を含む。

【0069】

さらに、本発明の化合物が、遊離型で、例えば遊離塩基として、又は遊離酸として、又は両性イオンとして存在することが可能であるか、塩の形態で存在することができる。その塩は、有機塩若しくは無機塩のいかなる塩でも良く、特に、薬学において一般に使用される、又は例えば本発明の化合物の単離若しくは精製に用いられる薬学的に許容される有機若しくは無機付加塩であることができる。

【0070】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の無機若しくは有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照する。

【0071】

本発明の化合物の好適な医薬として許容される塩は、例えば、例えば十分に塩基性である

10

20

30

40

50

窒素原子を鎖中又は環中に有する本発明の化合物の酸付加塩であることができ、例えば無機酸又は「鉱酸」、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、重硫酸、リン酸若しくは硝酸などとの酸付加塩、又は有機酸、例えばギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、樟脳酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルピン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸又はチオシアン酸などとの酸付加塩などである。

【0072】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の好適に医薬として許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩若しくはストロンチウム塩、又はアルミニウム若しくは亜鉛塩、又はアンモニウムから又は1~20個の炭素原子を有する有機1級、2級若しくは3級アミン、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、1,2-エチレンジアミン、N-メチルピペリジン、N-メチル-グルカミン、N,N-ジメチル-グルカミン、N-エチル-グルカミン、1,6-ヘキサレンジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、2-アミノ-1,3-プロパンジオール、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、4-アミノ-1,2,3-ブタントリオールから誘導されるアンモニウム塩、又は1~20個の炭素原子を有する四級アンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ(n-プロピル)アンモニウム、テトラ(n-ブチル)アンモニウム、N-ベンジル-N,N,N-トリメチルアンモニウム、コリン又はベンザルコニウムとの塩である。

【0073】

当業者であれば、さらに、特許請求の範囲に記載されている化合物の酸付加塩を、多数の公知の方法のいずれかを介して、本化合物と適切な無機酸又は有機酸との反応により製造可能であることは理解するものである。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩は、各種公知の方法を介して、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることにより製造される。

【0074】

本発明は、単一の塩としての、又は任意の比率の前記塩の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

【0075】

本明細書において、特に実験の部において、本発明の中間体又は実施例の合成に関して、ある化合物が相当する塩基若しくは酸との塩型と言及され場合、個々の製造及び/又は精製方法によって得られるその塩型の正確な化学量論的組成は、ほとんどの場合で不明である。

【0076】

別段の断りがない限り、例えば「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」又は「xHCl」、「xCFCOOH」、「xNa<sup>+</sup>」などの塩に関連する化学名又は構造式に付加される言葉は、塩型を意味するものであり、その塩型の化学量論について言及していない。

10

20

30

40

50

## 【0077】

このことは、合成中間体又は実施例化合物又はそれらの塩が、記載の製造及び/又は精製方法により、溶媒和物として、例えば(定義されている場合)化学量論組成未知の水和物として得られている場合にも当てはまる。

## 【0078】

さらに、本発明は、単一の多形体として、又はあらゆる比率での複数の多形体の混合物としての本発明の化合物のあらゆる可能な結晶型又は多形体を含む。

## 【0079】

さらに、本発明は、本発明による化合物のプロドラッグも含む。本明細書での「プロドラッグ」という用語は、自体は生理的に活性であっても不活性であっても良いが、それが身体中に滞留している間に本発明による化合物に変換(例えば、代謝的に又は加水分解的に)される化合物を指す。

## 【0080】

第1の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、

oが0、1、2、3又は4であり、

Rが、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル及び1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

X、Yが独立に、CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、O、S、及びN-R<sup>7</sup>からなる群から選択され、X及びYのうちの少なくとも一つがCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり、

R<sup>1</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>2</sup>が、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するベンジル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-NH(4~7員のヘテロシクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(4~7員のヘテロシクロアルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ)、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(SO<sub>2</sub>-[C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル])(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシイミノ)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、並びに4~7員のヘテロシクロアルキル、少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は分子の残りの部分に連結されている。)及び少なくとも1個の窒素原子を有する6員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は分子の残りの部分に連結されている。)の群から選択される単環式複素環からなる群から選択され、R<sup>2</sup>におけるこれらはそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、及びここで、R<sup>2</sup>における各C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C

10

20

30

40

50

4 - アルコキシは、ハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコシカルボニル、-C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルで置換されていても良く、又はアゼチジン類、ピロリジン類、モルホリン類、ピペリジン類、ピペラジン類、ピロリジノン類、モルホリノン類、ピペリジノン類、ピペラジノン類、ピラゾール類、トリアゾール類、イミダゾール類及びピロール類の群から選択される単環式複素環によって置換されていても良く、ここで、ヘテロアリアル環は、その窒素原子のうちの一つを介してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルに連結されており、それらはそれぞれR<sup>2</sup>におけるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシの置換基として、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、

R<sup>3</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>5</sup>が、水素、フッ素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>6</sup>が、水素、フッ素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>7</sup>が、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

Qが、6員若しくは10員のアリアル及び5~10員のヘテロアリアルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1、2、3、4若しくは5個の置換基で置換されていても良い、上記の一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

10

20

## 【0081】

第1の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、

oが0、1、2、3又は4であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

X、Yが独立に、CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、O、S、及びN-R<sup>7</sup>からなる群から選択され、X及びYのうち少なくとも一つがCR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり、

R<sup>1</sup>が、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>2</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するベンジル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(6員ヘテロシクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ)、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>-N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、及び少なくとも1個の窒素原子を有する4~6員ヘテロシクロアルキル(その窒素原子を介して、当該ヘテロシクロアルキル環が分子の残りの部分に連結されている。)からなる群から選択され、ここで、R<sup>2</sup>におけるヘテロシクロアルキル基がフッ素、塩素、シアノ、オキソ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択される1~4個の置換基で置換されていても良く、及びここで、R<sup>2</sup>における各C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシがハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C

30

40

50

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、-C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-C(O)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルで置換されていても良く、又はアゼチジン類、ピロリジン類、モルホリン類、ピペリジン類及びピペラジン類の群から選択される単環式複素環で置換されていても良く、そのそれぞれは、R<sup>2</sup>におけるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシの置換基として、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く；

10

R<sup>3</sup>が、水素及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、

R<sup>5</sup>が水素又はメチルであり、

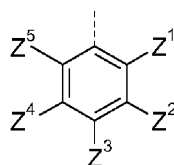
R<sup>6</sup>が水素又はメチルであり、

R<sup>7</sup>が水素又はメチルであり、及び

Qが、式(Q1)の置換されたフェニル環：

【化3】

20



(Q1)

【0082】

であり、

式中、

30

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>が独立に、水素、ハロゲン、SF<sub>5</sub>、シアノ、-CHO、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル)、シアノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(SO<sub>2</sub>-[C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル])(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシイミノ)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル(フッ素、メチル及びシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)、又は少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環は分子の残りの部分に連結されている。)、-CH<sub>2</sub>-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシで置換されているメチル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシで置換されたメチル又は4~6員ヘテロシクロアルキル(それぞれが、フッ素、メチル及びシアノからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良い)で置換されたメチル、-CH<sub>2</sub>-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル)、-

40

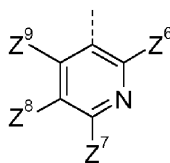
50



4 - ハロゲノアルキル)、 - SO<sub>2</sub> - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル)、 - CONH ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - CONH ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、 - NHCO ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - NHCO ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、 1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する - NHCO ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル) からなる群から選択され、  
又は

Q が、下記式 ( Q 2 ) のピリジン環 :

【化 4】



(Q2)

10

【 0 0 8 3】

であり、

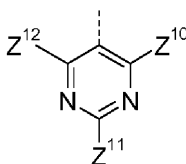
式中、

Z<sup>6</sup>、Z<sup>7</sup>、Z<sup>8</sup> 及び Z<sup>9</sup> が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルコキシ、 - NH ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub> からなる群から選択され、  
又は

20

Q が、下記式 ( Q 3 ) のピリミジン環 :

【化 5】



(Q3)

30

【 0 0 8 4】

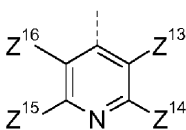
であり、

式中、

Z<sup>10</sup>、Z<sup>11</sup> 及び Z<sup>12</sup> が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、1 ~ 5 個のハロゲン原子を有する C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルコキシ、 - NH ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、 - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub> からなる群から選択され、  
又は

Q が下記式 ( Q 4 ) のピリジン環 :

【化 6】



(Q4)

40

【 0 0 8 5】

であり、

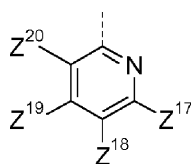
50

式中、

Z<sup>13</sup>、Z<sup>14</sup>、Z<sup>15</sup>及びZ<sup>16</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、及び4～7員のヘテロシクロアルキル又は少なくとも1個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル(その窒素原子を介して、当該ヘテロアリアル環はピリジン環に連結されている。)の群から選択される単環式複素環からなる群から選択され、それらはそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、オキソ、チオノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有する-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル及び-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、又は

Qが下記式(Q<sub>5</sub>)のピリジン環：

【化7】



(Q5)

【0086】

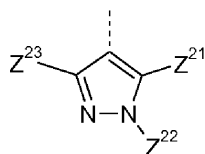
であり、

式中、

Z<sup>17</sup>、Z<sup>18</sup>、Z<sup>19</sup>及びZ<sup>20</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、又は

Qが下記式(Q<sub>6</sub>)のピラゾール環：

【化8】



(Q6)

【0087】

であり、

式中、

Z<sup>21</sup>及びZ<sup>23</sup>が独立に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から選択され、Z<sup>22</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

10

20

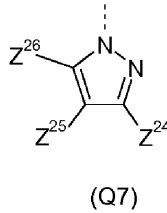
30

40

50



アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub> - N - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - 、モルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル) - NH - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - からなる群から選択され、又は  
Qが、下記式(Q7)のピラゾール環：  
【化9】



10

## 【0088】

であり、

式中、

Z<sub>24</sub>、Z<sub>25</sub>及びZ<sub>26</sub>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルコキシからなる群から選択される、上記の一般式(I)の化合物  
及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

20

## 【0089】

第1の態様の第4の実施形態によれば、本発明は、

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

X、Yが独立に、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、X及びYのうちの少なくとも一つがCH<sub>2</sub>であり、

R<sup>1</sup>が水素であり、

R<sup>2</sup>が、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、1～5個のフッ素原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するベンジル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、-NH(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)(6員ヘテロシクロアルキル)、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ)、1～2個のC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル基で置換されていても良いモルホリノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>からなる群から選択され、ここで、R<sup>2</sup>における各C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルがハロゲン、-N(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ[それ自体、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルコキシ置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> - アルコキシによって置換されてもよい]、-S - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、-S(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、-SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルによって置換されていても良く、又は4～7員のヘテロシクロアルキルの群から選択される単環式複素環(それ自体が、メチル若しくはオキソで置換されていても良い)によって置換されていても良く、

30

R<sup>3</sup>が、水素及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルからなる群から選択され、

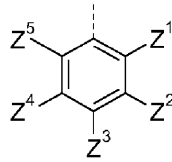
R<sup>4</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、1～5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロゲノアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキル、-S - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、-S(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、-SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルからなる群から選択され、及び

40

Qが、下記式(Q1)の置換されたフェニル環：

50

## 【化10】



(Q1)

## 【0090】

であり、

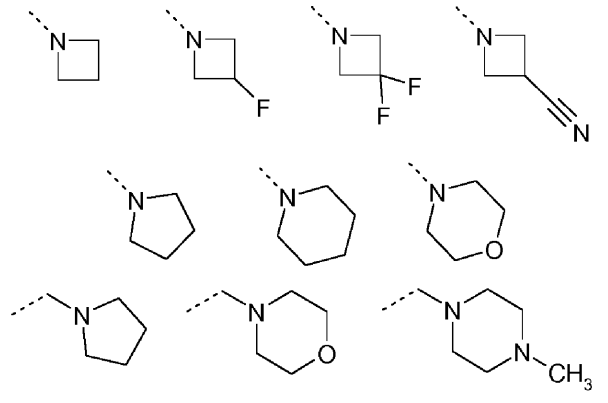
10

式中、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-メチル、-CH<sub>2</sub>-O-エチル、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-イソプロピル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)NH-シクロプロピル、及び

20

## 【化11】



30

## 【0091】

からなる群から選択され、

又は

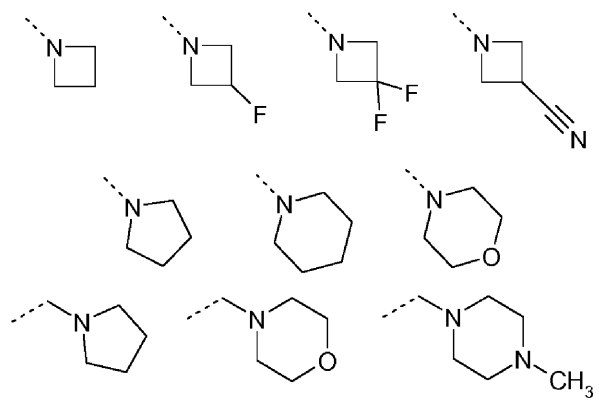
Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>が、それらが結合している炭素原子とともに、5員ヘテロシクロアルキル又は5員ヘテロアリアルを形成しており、それらはそれぞれ、メチル、フッ素及びオキソからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良く、及び

40

Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-メチル、-CH<sub>2</sub>-O-エチル、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-イソプロピル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)NH-シクロプロピル、及び

50

## 【化12】



10

## 【0092】

からなる群から選択され、

又は

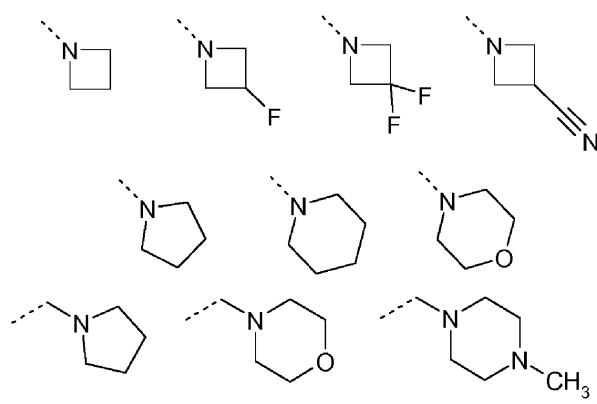
Z<sup>2</sup> 及び Z<sup>3</sup> が、それらが結合している炭素原子とともに、5員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル又は5員ヘテロアリールを形成しており、それらはそれぞれ、メチル、フッ素及びオキソからなる群から選択される1個若しくは2個の置換基で置換されていても良く、及び

20

Z<sup>1</sup>、Z<sup>4</sup>、及び Z<sup>5</sup> が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-O-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、-SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-メチル、-CH<sub>2</sub>-O-エチル、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-O-イソプロピル、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-C(O)NH-シクロプロピル、及び

30

## 【化13】



40

## 【0093】

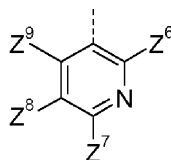
からなる群から選択され、

又は

Qが下記式(Q2)のピリジン環：

50

## 【化 1 4】



(Q2)

## 【 0 0 9 4】

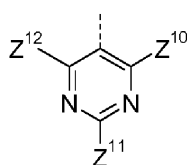
であり、

10

式中、

Z<sup>6</sup>、Z<sup>7</sup>、Z<sup>8</sup>及びZ<sup>9</sup>が独立に、水素、フッ素又は塩素からなる群から選択され、又はQが、下記式(Q3)のピリミジン環：

## 【化 1 5】



(Q3)

20

## 【 0 0 9 5】

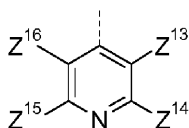
であり、

式中、

Z<sup>10</sup>、Z<sup>11</sup>及びZ<sup>12</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、又は

Qが下記式(Q4)のピリジン環：

## 【化 1 6】



(Q4)

30

## 【 0 0 9 6】

であり、

式中、

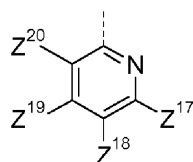
Z<sup>13</sup>、Z<sup>14</sup>、Z<sup>15</sup>及びZ<sup>16</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、及びモルホリノ、ピラゾール類、トリアゾール類、イミダゾール類及びピロール類からなる群から選択され、ここで、ヘテロアリアル環がその窒素原子のうちの一つを介してピリジン環に連結されており、そのそれぞれは水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキルからなる群から独立に選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されていても良く、又は

40

Qが下記式(Q5)のピリジン環：

50

## 【化 17】



(Q5)

## 【0097】

であり、

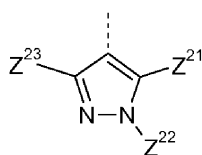
10

式中、

Z<sup>17</sup>、Z<sup>18</sup>、Z<sup>19</sup>及びZ<sup>20</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルコキシからなる群から選択され、又は

Qが、下記式(Q6)のピラゾール環：

## 【化 18】



(Q6)

20

## 【0098】

であり、

式中、

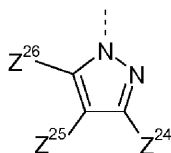
Z<sup>21</sup>及びZ<sup>23</sup>が水素であり、

Z<sup>22</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、1~5個のハロゲン原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ハロゲノアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルからなる群から選択され、又は

30

Qが、下記式(Q7)のピラゾール環：

## 【化 19】



(Q7)

40

## 【0099】

であり、

式中、

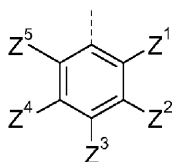
Z<sup>24</sup>、Z<sup>25</sup>及びZ<sup>26</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチルからなる群から選択される、上記の一般式(I)の化合物及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0100】

第1の態様の第5の実施形態において、本発明は、

50

o が 0 又は 1 であり、  
 R が、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、  
 n が 0 又は 1 であり、  
 X が、 $\text{CH}_2$  及び O からなる群から選択され、  
 Y が  $\text{CH}_2$  であり、  
 $\text{R}^1$  が水素であり、  
 $\text{R}^2$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4-フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$  (シクロプロピル)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-\text{CHF}_2)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(1\text{-メチル-ピペリジン-4-イル})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-(\text{オキソピロリジン-1-イル}))$ 、モルホリノ、 $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  からなる群から選択され、  
 $\text{R}^3$  が、水素及びメチルからなる群から選択され、  
 $\text{R}^4$  が、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{S}$ -メチル、 $-\text{S}$ -エチル、 $-\text{S}$ -イソプロピル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -メチル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -エチル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -イソプロピルからなる群から選択され、及び  
 Q が下記式 (Q1) の置換フェニル環：  
 【化 20】



(Q1)

【0101】  
 であり、  
 式中、  
 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、 $\text{Z}^4$ 、及び  $\text{Z}^5$  が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 $-\text{O}$ -シクロプロピル、 $-\text{OCH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{O}$ -メチル、 $-\text{CH}_2-\text{O}$ -エチル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{O}$ -イソプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -シクロプロピル、及び

10

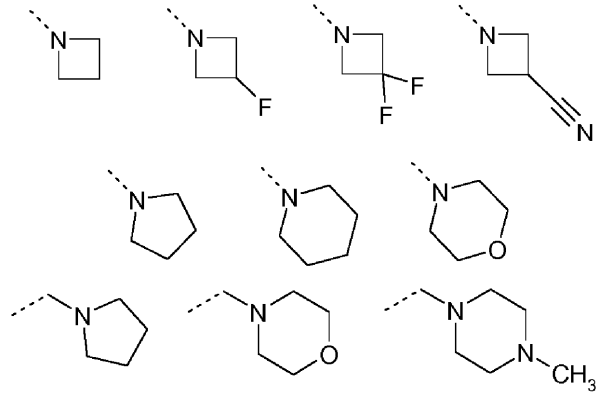
20

30

40

50

## 【化 2 1】



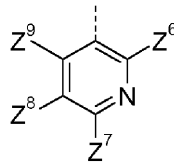
10

## 【0 1 0 2】

からなる群から選択され、

ここで、Z 1、Z 2、Z 3、Z 4、及び Z 5 のうちの少なくとも 2 個が水素であり、又は Q が、下記式 (Q 2) のピリジン環：

## 【化 2 2】



(Q2)

20

## 【0 1 0 3】

であり、

式中、

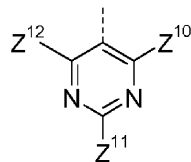
Z 6 が水素であり、

Z 7、Z 8 が独立に、水素、フッ素、塩素からなる群から選択され、及び

Z 9 が、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Q が、下記式 (Q 3) のピリミジン環：

## 【化 2 3】



(Q3)

30

## 【0 1 0 4】

であり、

式中、

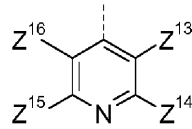
Z 1 0 及び Z 1 2 が水素であり、及び

Z 1 1 が、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Q が、下記式 (Q 4) のピリジン環：

40

## 【化 2 4】



(Q4)

## 【 0 1 0 5】

であり、

10

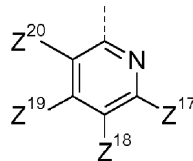
式中、

Z 1 3、Z 1 5、及び Z 1 6 が水素であり、及び

Z 1 4 が、水素、塩素、NH<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノからなる群から選択され、又は

Q が、下記式 ( Q 5 ) のピリジン環：

## 【化 2 5】



(Q5)

20

## 【 0 1 0 6】

であり、

式中、

Z 1 7 が、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチルからなる群から選択され、

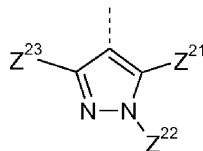
Z 1 8 及び Z 2 0 が、水素及び塩素からなる群から選択され、

Z 1 9 が、水素及び塩素からなる群から選択され、好ましくは Z 1 9 が水素であり、又は

30

Q が、下記式 ( Q 6 ) のピラゾール環：

## 【化 2 6】



(Q6)

## 【 0 1 0 7】

40

であり、

式中、

Z 2 1 及び Z 2 3 が水素であり、及び

Z 2 2 が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシエチル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-モルホリノ、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及び / 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-モルホリノからなる群から選択され、又は

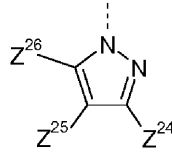
又は

Q が、下記式 ( Q 7 ) のピラゾール環：

50



## 【化27】



(Q7)

## 【0108】

であり、

10

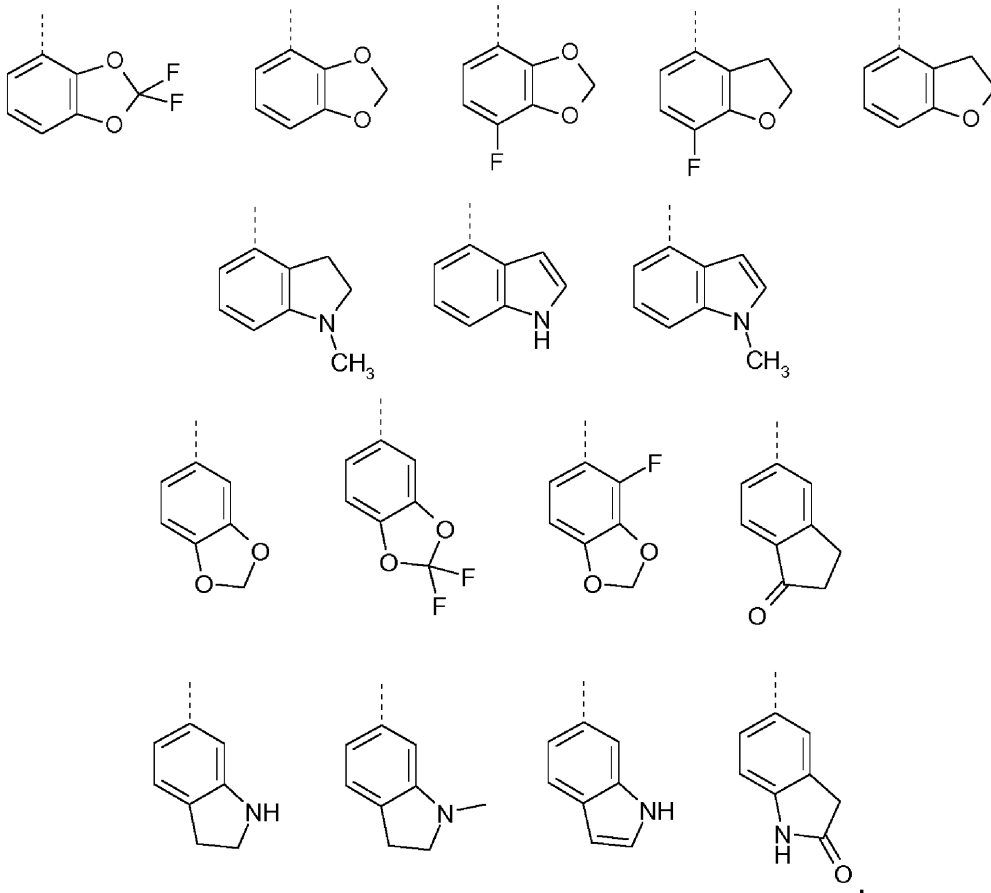
式中、

Z<sup>24</sup> 及び Z<sup>26</sup> が水素であり、及び

Z<sup>25</sup> が、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Qが、

## 【化28】



20

30

40

## 【0109】

からなる群から選択される、上記の一般式 (I) の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0110】

第1の態様の第6の実施形態において、本発明は、

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

Xが、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、

50

Y が  $\text{CH}_2$  であり、

$\text{R}^1$  が水素であり、

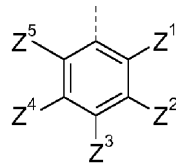
$\text{R}^2$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4-フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、 $-\text{N}(\text{CH}_3)$  (シクロプロピル)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-\text{CHF}_2)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(1-\text{メチル}-\text{ピペリジン}-4-\text{イル})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)((\text{CH}_2)_2-(\text{オキソピロリジン}-1-\text{イル}))$ 、モルホリノ、 $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  からなる群から選択され、

$\text{R}^3$  が、水素及びメチルからなる群から選択され、

$\text{R}^4$  が、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{S}$ -メチル、 $-\text{S}$ -エチル、 $-\text{S}$ -イソプロピル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -メチル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -エチル、 $-\text{S}(\text{O})_2$ -イソプロピルからなる群から選択され、

Q が、下記式 (Q1) の置換フェニル環：

【化29】



(Q1)

【0111】

であり、

式中、

$\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、 $\text{Z}^4$ 、及び  $\text{Z}^5$  が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 $-\text{O}$ -シクロプロピル、 $-\text{OCH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{メチル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{エチル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{イソプロピル}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -シクロプロピル、及び

10

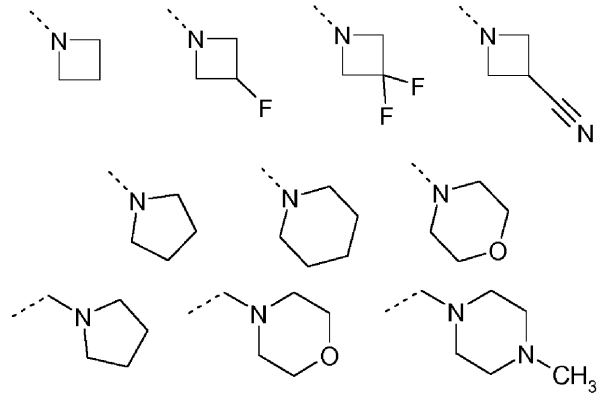
20

30

40

50

## 【化30】



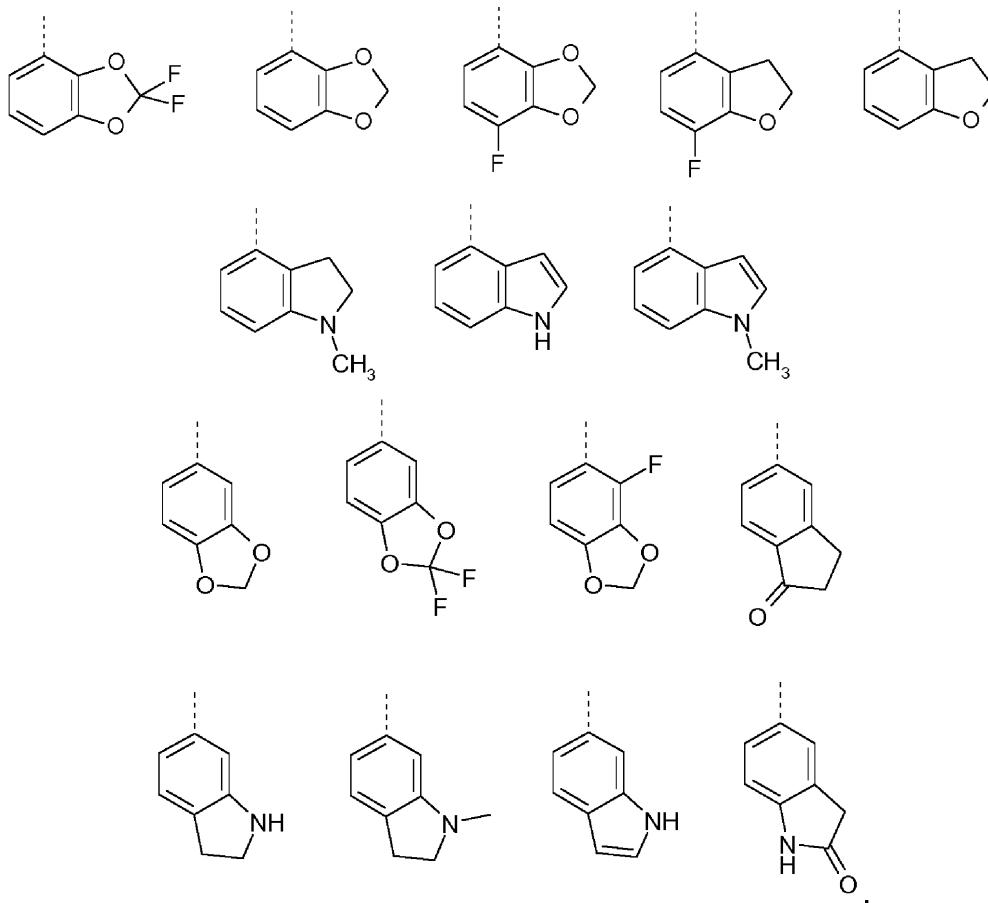
10

## 【0112】

からなる群から選択され、

ここで、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、及びZ<sub>5</sub>のうちの少なくとも2個が水素であり、又はQが、

## 【化31】



20

30

40

## 【0113】

からなる群から選択される、上記の一般式(I)の化合物

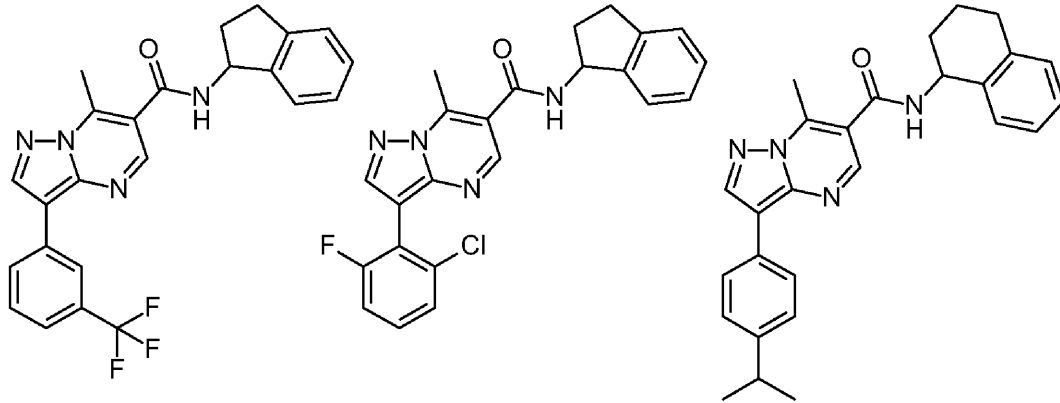
及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0114】

第1の態様の第7の実施形態によれば、本発明は、下記化合物：

50

## 【化 3 2】



10

## 【 0 1 1 5】

を除く上記の一般式 ( I ) の化合物

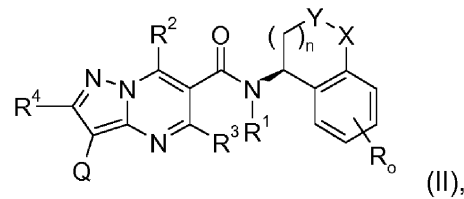
及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【 0 1 1 6】

第 1 の態様の第 8 の実施形態によれば、本発明は、下記一般式 ( I I ) の化合物及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

20

## 【化 3 3】



## 【 0 1 1 7】

式中、

o は 0 又は 1 であり、

R は、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

n は 0 又は 1 であり、

X は、CH<sub>2</sub> 及び O からなる群から選択され、

Y は CH<sub>2</sub> であり、

R<sup>1</sup> は水素であり、

R<sup>2</sup> は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4 - フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、- N ( CH<sub>3</sub> ) (シクロプロピル)、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( CH<sub>2</sub> - N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( CH<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub> )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> ) O ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O CH<sub>3</sub> )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - S - CH<sub>3</sub> )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - S ( O ) - CH<sub>3</sub> )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル )、- N ( CH<sub>3</sub> ) ( ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - ( オキサソピロリジン - 1 - イル ) )、モルホリノ、CH<sub>2</sub> - N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> からなる群から選択され、

R<sup>3</sup> は、水素及びメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup> は、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、- S - メチル、- S - エチル、- S - イソプロピル、- S ( O )<sub>2</sub> - メチル、- S ( O

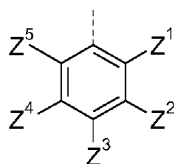
30

40

50

) 2 - エチル、- S ( O )<sub>2</sub> - イソプロピルからなる群から選択され、及び  
Q は、下記式 ( Q 1 ) の置換フェニル環 :

【化 3 4】



(Q1)

10

【 0 1 1 8 】

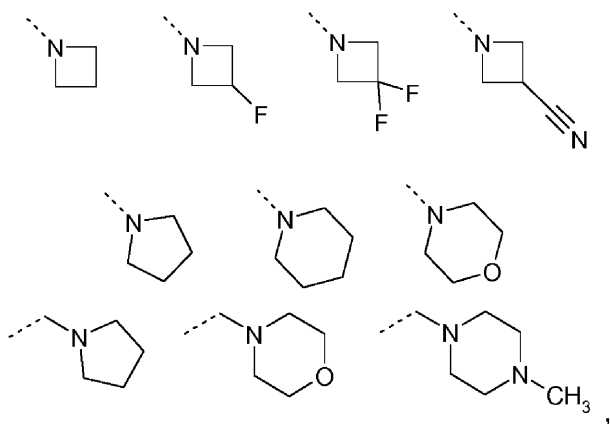
であり、

式中、

Z 1、Z 2、Z 3、Z 4、及び Z 5 は独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、- O - シクロプロピル、- OCH<sub>2</sub> - シクロプロピル、- OCH<sub>2</sub> CN、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、- SO<sub>2</sub> Me、- SO<sub>2</sub> - シクロプロピル、- CH<sub>2</sub> - O - メチル、- CH<sub>2</sub> - O - エチル、- CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub> - シクロプロピル、- CH<sub>2</sub> - O - イソプロピル、- CH<sub>2</sub> - N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - N ( CH<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - N ( CH<sub>3</sub> ) ( CH<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> )、- CH<sub>2</sub> - S C H<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - S ( O ) C H<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - S O<sub>2</sub> - C H<sub>3</sub>、- C ( O ) N H - シクロプロピル、及び

20

【化 3 5】



30

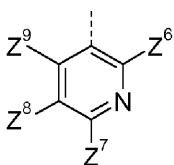
【 0 1 1 9 】

からなる群から選択され、

ここで、Z 1、Z 2、Z 3、Z 4、及び Z 5 のうちの少なくとも 2 個が水素であり、又は  
Q は、下記式 ( Q 2 ) のピリジン環 :

40

【化 3 6】



(Q2)

【 0 1 2 0 】

であり、

50

式中、

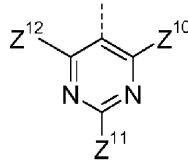
Z<sup>6</sup> は水素であり、

Z<sup>7</sup>、Z<sup>8</sup> は独立に、水素、フッ素、塩素からなる群から選択され、及び

Z<sup>9</sup> は、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Q は、下記式 (Q3) のピリミジン環：

【化37】



(Q3)

10

【0121】

であり、

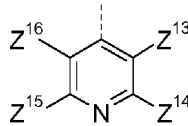
式中、

Z<sup>10</sup> 及び Z<sup>12</sup> は水素であり、及び

Z<sup>11</sup> は、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

Q は、下記式 (Q4) のピリジン環：

【化38】



(Q4)

20

【0122】

であり、

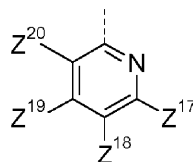
式中、

Z<sup>13</sup>、Z<sup>15</sup>、及び Z<sup>16</sup> は水素であり、及び

Z<sup>14</sup> は、水素及び塩素、NH<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノからなる群から選択され、又は

Q は、下記式 (Q5) のピリジン環：

【化39】



(Q5)

30

40

【0123】

であり、

式中、

Z<sup>17</sup> は、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチルからなる群から選択され、

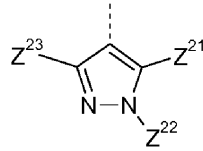
Z<sup>18</sup> 及び Z<sup>20</sup> は、水素及び塩素からなる群から選択される、

Z<sup>19</sup> は、水素及び塩素からなる群から選択され、好ましくは Z<sup>19</sup> は水素であり、又は

Q は、下記式 (Q6) のピラゾール環：

50

【化 4 0】



(Q6)

【 0 1 2 4】

であり、

10

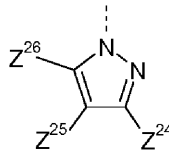
式中、

Z<sup>21</sup> 及び Z<sup>23</sup> は水素であり、

Z<sup>22</sup> は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシエチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2-$ モルホリノ、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、及び/又は $-CH_2-CH_2-$ モルホリノからなる群から選択され、又は

Qは、下記式(Q7)のピラゾール環：

【化 4 1】



(Q7)

20

【 0 1 2 5】

であり、

式中、

Z<sup>24</sup> 及び Z<sup>26</sup> は水素であり、及びZ<sup>25</sup> は、水素及び塩素からなる群から選択され、又は

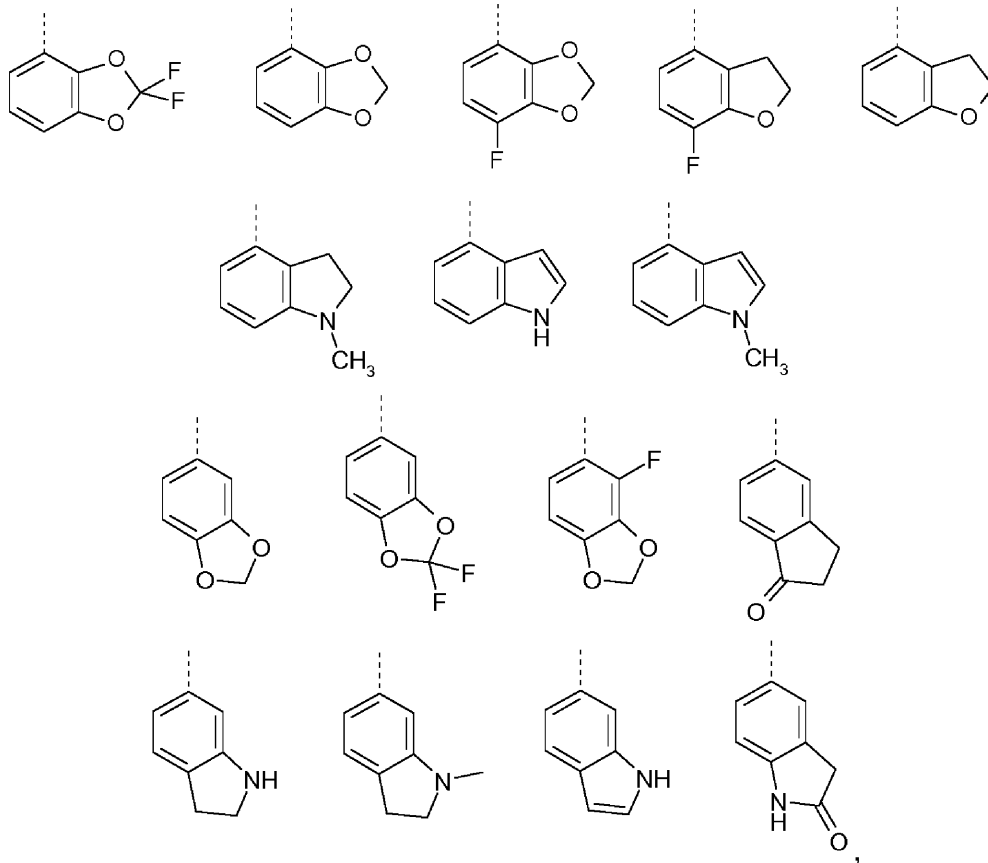
30

Qは、

40

50

## 【化 4 2】



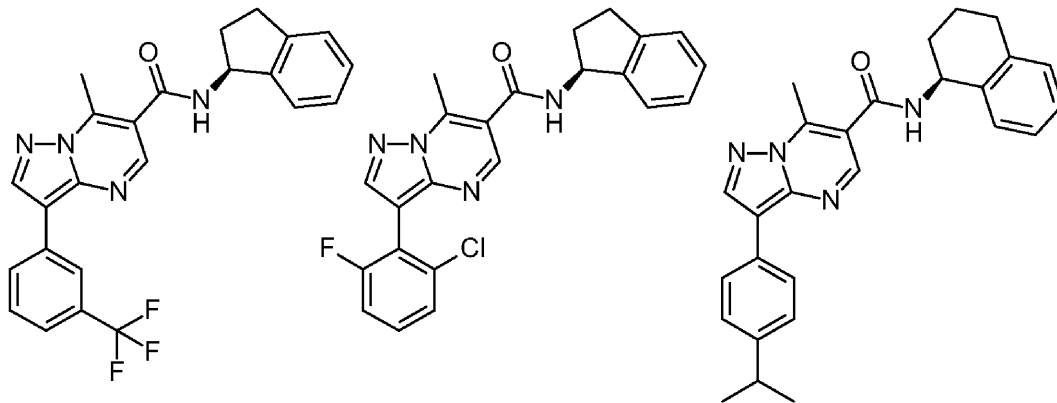
## 【 0 1 2 6】

からなる群から選択される。

## 【 0 1 2 7】

第 1 の態様の第 9 の実施形態によれば、本発明は、下記化合物：

## 【化 4 3】



## 【 0 1 2 8】

を除外する、一般式 ( I I ) の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【 0 1 2 9】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

n が 0 又は 1 であり、

X が、C H<sub>2</sub> 及び O からなる群から選択され、及び

10

20

30

40

50



YがCH<sub>2</sub>である、上記一般式(I)の化合物  
及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0130】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物  
及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0131】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

nが0又は1であり、

Xが、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、及び

YがCH<sub>2</sub>である、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0132】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

nが0であり、

oが0又は1であり、

Rが水素であり、

XがCH<sub>2</sub>であり、及び

YがCH<sub>2</sub>であり、

又は

nが1であり、

oが0又は1であり、

Rが、水素、フッ素、塩素、メチルからなる群から選択され、

Xが、CH<sub>2</sub>及びOからなる群から選択され、及び

YがCH<sub>2</sub>である、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0133】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、R<sup>1</sup>が水素である、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

## 【0134】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

R<sup>2</sup>が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、4-フルオロベンジル、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、-N(CH<sub>3</sub>) (シクロプロピル)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)(1-メチル-ピペリジン-4-イル)、-N(CH<sub>3</sub>)((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(オキソピロリジン-1-イル))、モルホリノ、CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物

10

20

30

40

50

及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0135】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、 $R^3$ が、水素及びメチルからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0136】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、 $R^4$ が、水素、塩素、メチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-S-$ メチル、 $-S-$ エチル、 $-S-$ イソプロピル、 $-S(O)_2-$ メチル、 $-S(O)_2-$ エチル、 $-S(O)_2-$ イソプロピルからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物

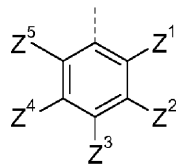
10

及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0137】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、 $Q$ が下記式(Q1)の置換フェニル環：

【化44】



(Q1)

20

【0138】

であり、

式中、

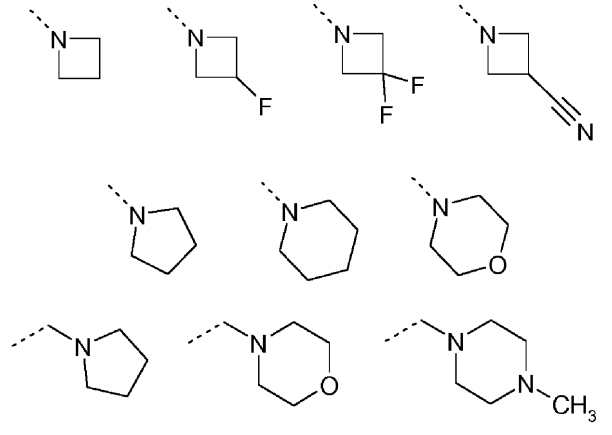
$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、及び $Z^5$ が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、プロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 $-O-$ シクロプロピル、 $-OCH_2-$ シクロプロピル、 $-OCH_2CN$ 、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホンアミド、トリフルオロアセチルアミノ、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2-O-$ メチル、 $-CH_2-O-$ エチル、 $-CH_2-O-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH_2-O-$ イソプロピル、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2-SCH_3$ 、 $-CH_2-S(O)CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)NH-$ シクロプロピル、及び

30

40

50

## 【化 4 5】



10

## 【 0 1 3 9 】

からなる群から選択され、

ここで、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、及びZ<sup>5</sup>のうちの少なくとも2個が水素である、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

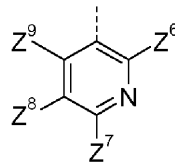
20

## 【 0 1 4 0 】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Qが、下記式(Q2)のピリジン環：

## 【化 4 6】



(Q2)

30

## 【 0 1 4 1 】

であり、

式中、

Z<sup>6</sup>が水素であり、

Z<sup>7</sup>、Z<sup>8</sup>が独立に、水素、フッ素、塩素からなる群から選択され、

Z<sup>9</sup>が、水素及び塩素からなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

40

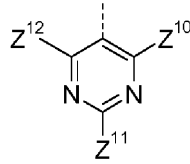
## 【 0 1 4 2 】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Qが、下記式(Q3)のピリミジン環：

50

## 【化 4 7】



(Q3)

## 【 0 1 4 3 】

10

であり、

式中、

Z 1 0 及び Z 1 2 が水素であり、及び

Z 1 1 が、水素及び塩素からなる群から選択される、上記一般式 ( I ) の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

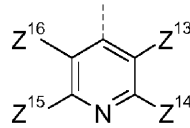
## 【 0 1 4 4 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Q が、下記式 ( Q 4 ) のピリジン環：

## 【化 4 8】

20



(Q4)

## 【 0 1 4 5 】

であり、

式中、

30

Z 1 3、Z 1 5、及び Z 1 6 が水素であり、及び

Z 1 4 が、水素、塩素、NH<sub>2</sub>、-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、モルホリノからなる群から選択される、上記一般式 ( I ) の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

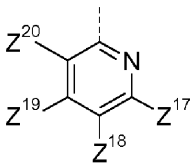
## 【 0 1 4 6 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、

Q が、下記式 ( Q 5 ) のピリジン環：

## 【化 4 9】

40



(Q5)

## 【 0 1 4 7 】

であり、

式中、

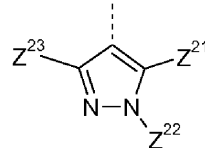
50

Z<sup>17</sup>が、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチルからなる群から選択され、  
 Z<sup>18</sup>及びZ<sup>20</sup>が、水素及び塩素からなる群から選択され、  
 Z<sup>19</sup>が、水素及び塩素からなる群から選択され、好ましくはZ<sup>19</sup>が水素である、上記一般式(I)の化合物  
 及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0148】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、  
 Qが、下記式(Q6)のピラゾール環：

【化50】



(Q6)

10

【0149】

であり、

式中、

Z<sup>21</sup>及びZ<sup>23</sup>が水素であり、及び

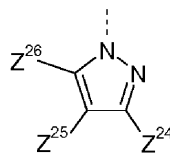
Z<sup>22</sup>が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシエチル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-モルホリノ、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及び/又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-モルホリノからなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【0150】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、  
 Qが、下記式(Q7)のピラゾール環：

【化51】



(Q7)

30

【0151】

であり、

式中、

Z<sup>24</sup>及びZ<sup>26</sup>が水素であり、及び

Z<sup>25</sup>が、水素及び塩素からなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

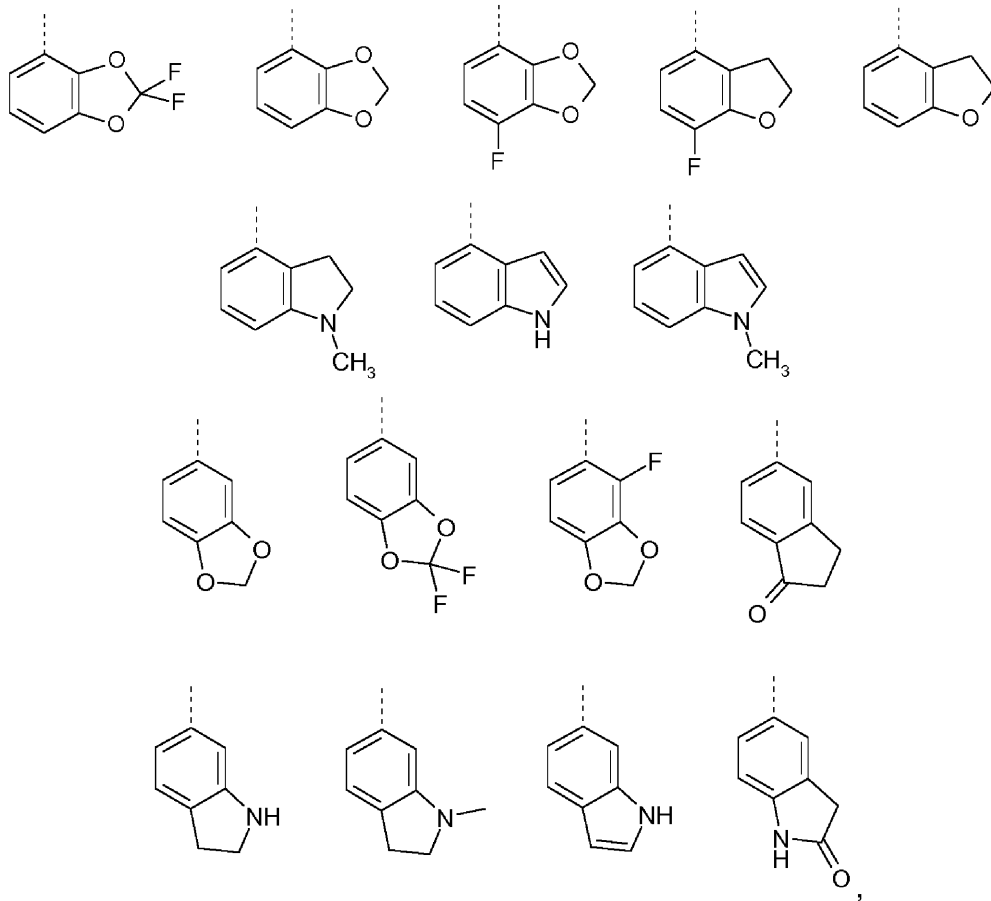
【0152】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、  
 Qが、

40

50

## 【化52】



10

20

## 【0153】

からなる群から選択される、上記一般式(I)の化合物

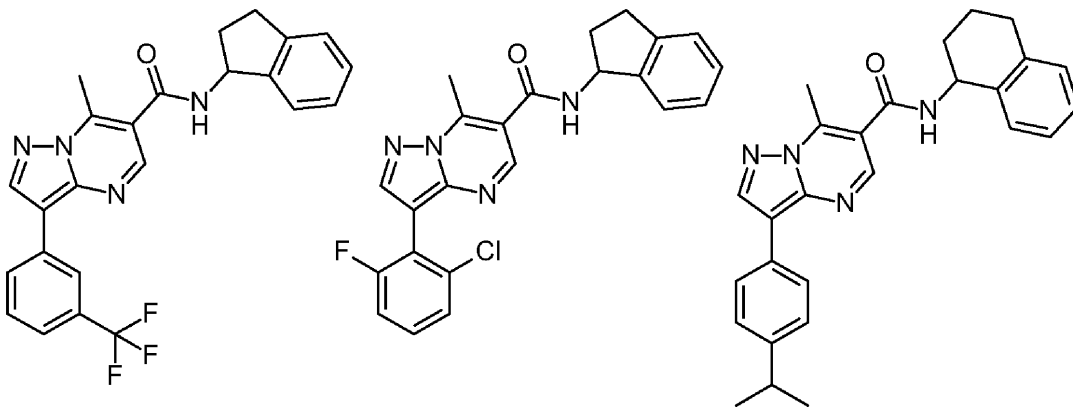
及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

30

## 【0154】

第1の態様のさらなる実施形態において、本発明は、下記化合物：

## 【化53】



40

## 【0155】

を除外する上記一般式(I)の化合物

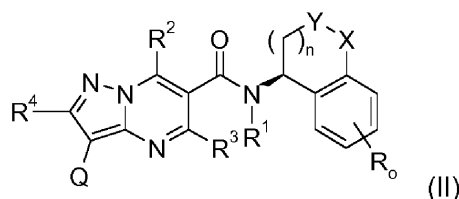
及びその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

50

【 0 1 5 6 】

第 1 の態様のさらなる実施形態において、本発明は、立体化学が、下記式 ( I I ) :

【 化 5 4 】



10

【 0 1 5 7 】

によって表される、上記一般式 ( I ) の化合物

及びその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、並びにそれらの混合物を包含する。

【 0 1 5 8 】

第 1 の態様の特定のさらなる実施形態において、本発明は、頭書き「本発明の第 1 の態様のさらなる実施形態」下の上記実施形態の 2 以上の組み合わせを包含する。

【 0 1 5 9 】

第 1 の態様の特定のさらなる実施形態において、本発明は、上記一般式 ( I ) の化合物のいずれかの実施形態、及び上記一般式 ( I I ) の化合物についての頭書き「本発明の第 1 の態様のさらなる実施形態」下の上記実施形態の 2 以上のいずれかの組み合わせを包含する。

20

【 0 1 6 0 】

本発明は、上記一般式 ( I ) の化合物の本発明のいずれかの実施形態又は態様内の下位組み合わせを包含する。

【 0 1 6 1 】

本発明は、下記の本記述の実施例セクションで開示されている一般式 ( I ) の化合物を包含する。

【 0 1 6 2 】

一般式 ( I ) の本発明による化合物は、本発明に至る実験の部に示した図式 1 ~ 9 ( 一般手順 ) に従って製造することができる。記載の図式及び手順は、本発明の一般式 ( I ) の化合物への合成経路を説明するものであり、限定的なものではない。図式 1 ~ 9 で例示の変換の順序は多様な形で変えることが可能であることは、当業者には明らかである。従って、これらの図式で例示した変換の順序は、限定的なものではない。さらに、置換基 Q、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 又は R<sup>5</sup> のいずれかの相互変換を、例示の変換の前及び / 又は後に行うことができる。それらの変更は、例えば保護基の導入、保護基の開裂、官能基の還元若しくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換又は当業者に公知の他の反応であることができる。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能とする官能性を導入するものが含まれる。適切な保護基並びにそれらの導入及び開裂は、当業者には公知である ( 例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999 を参照する。 )。具体例を、以下の段落で記載する。

30

【 0 1 6 3 】

一般式 ( I ) の化合物の 9 種類の製造経路を、図式 1 ~ 9 に記載している。

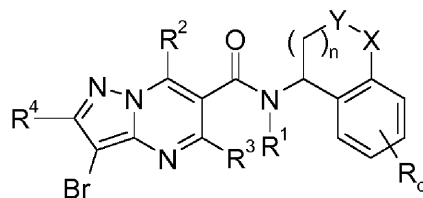
【 0 1 6 4 】

第 2 の態様によれば、本発明は、上記で定義の一般式 ( I ) の化合物の製造方法であって、一般式 1 F の中間体化合物 :

40

50

【化55】

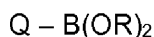


1F,

【0165】

(式中、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$ 及び $n$ は上記の一般式(I)の化合物について定義の通りである。)を、下記一般式1Hの化合物:

【化56】

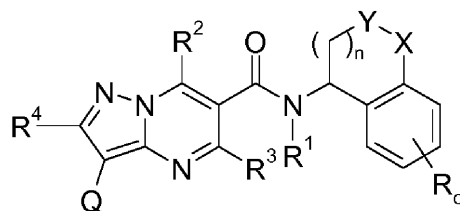


1H,

【0166】

(式中、 $Q$ は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、各 $R$ は個々に $H$ 若しくは $Me$ であることができるか、両方の $R$ がピナコレートである。)と反応させることで、下記一般式(I)の化合物:

【化57】



(I),

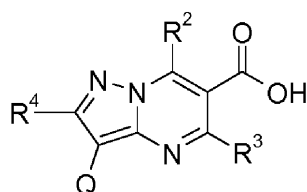
【0167】

(式中、 $Q$ 、 $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$ 及び $n$ は、上記で定義の通りである。)を得る段階を含む方法を包含する。

【0168】

第2の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式2Eの中間体化合物:

【化58】



2E,

【0169】

(式中、 $Q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。)を、下記一般式1Gの化合物:

10

20

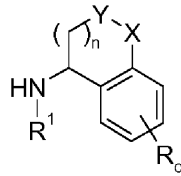
30

40

50



【化59】



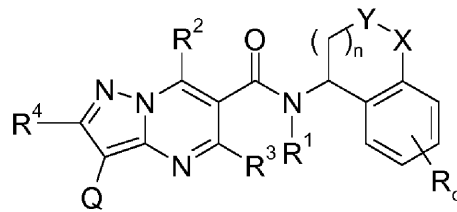
1G,

【0170】

(式中、R、R<sup>1</sup>、X、Y、o及びnは、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。)と反応させることで、下記一般式(I)の化合物：

10

【化60】



(I),

20

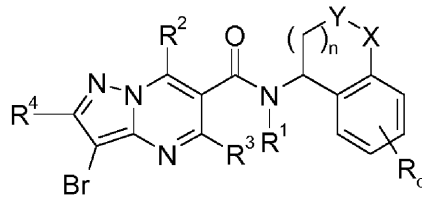
【0171】

(式中、Q、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、o及びnは、上記で定義の通りである。)を得る段階を含む方法を包含する。

【0172】

第3の態様によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式1Fの中間体化合物：

【化61】



1F,

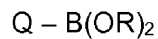
30

【0173】

(式中、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、o及びnは、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。)を、下記一般式1Hの化合物：

【化62】

40



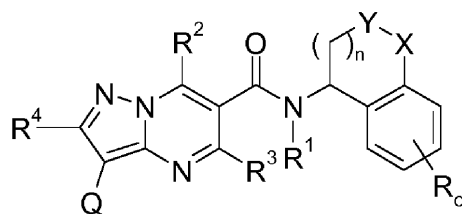
1H,

【0174】

(式中、Qは、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りであり、各Rは個々のH若しくはMeであることができるか、両方のRがピナコレートである。)と反応させることで、下記一般式(I)の化合物：

50

【化63】



(I),

10

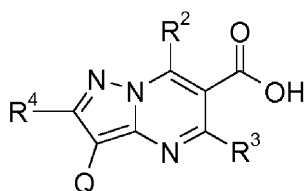
【0175】

(式中、Q、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、o及びnは、上記で定義の通りである。)を得て、

次に適宜に、相当する(i)溶媒及び/又は(ii)塩基若しくは酸を用いて、前記化合物を溶媒和物、塩及び/又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

【0176】

第3の態様の別の実施形態によれば、本発明は、上記で定義の一般式(I)の化合物の製造方法であって、下記一般式2Eの中間体化合物：



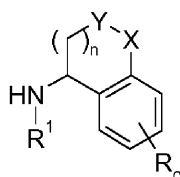
2E,

20

【0177】

(式中、Q、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。)を、下記一般式1Gの化合物：

【化65】



1G,

30

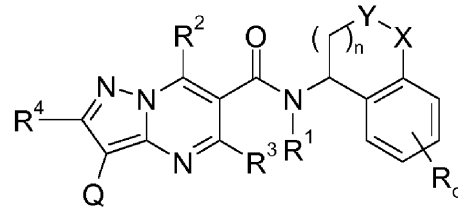
【0178】

(式中、R、R<sup>1</sup>、X、Y、o及びnは、上記で定義の一般式(I)の化合物について定義の通りである。)と反応させることで、下記一般式(I)の化合物：

40

50

## 【化 6 6】



(I),

## 【0179】

(式中、Q、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、o及びnは、上記で定義の通りである。)を得て、

次に適宜に、相当する(i)溶媒及び/又は(ii)塩基若しくは酸を用い、前記化合物を溶媒和物、塩及び/又はそのような塩の溶媒和物に変換する段階を含む方法を包含する。

## 【0180】

本発明は、一般式(I)の本発明の化合物の製造方法であって、本明細書の実験の部に記載の段階を含む方法を包含する。

## 【0181】

本発明は、下記の本記載の実施例セクションに開示の中間体化合物を包含する。

## 【0182】

本発明の一般式(I)の化合物は、当業者に公知の方法によって、塩、好ましくは本明細書に記載の薬学的に許容される塩に変換することができる。同様に、本発明の一般式(I)の化合物の塩を、当業者に公知の方法によって、遊離化合物に変換することができる。

## 【0183】

本発明の一般式(I)の化合物は、予測することができなかつた貴重な薬理的な作用スペクトルを示す。驚くべきことに、本発明の化合物は、S10-1と効果的に相互作用することが認められていることから、当該化合物を、ヒト及び動物における疾病、好ましくは蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防に用いることが可能である。

## 【0184】

本発明の化合物を用いて、蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染の防除、治療及び/又は予防を行うことができる。この方法は、処置を必要とする哺乳動物に対して、障害を治療する上で有効である量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝物、水和物、溶媒和物又はエステルを投与することを含む。

## 【0185】

別の態様において、この方法は、処置を必要とする鳥、すなわち飼育鳥又は特に家禽に対して、障害を治療する上で有効である量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、多形体、代謝物、水和物、溶媒和物又はエステルを投与することを含む。

## 【0186】

具体的には、獣医学の分野において、本発明の化合物は、温血動物において好ましい毒性を有し、家畜動物、繁殖動物、動物園動物、研究室動物、実験動物及び家庭動物での動物育種及び畜産で生じる寄生生物、特に蠕虫の防除に好適である。それらの化合物は、全て又は特定の発達段階の寄生生物、特に蠕虫に対して活性である。

## 【0187】

農業家畜には、例えばヒツジ、ヤギ、ウマ、ロバ、ラクダ、バッファロー、ウサギ、トナカイ、ダマジカ、特にウシ及びブタなどの哺乳動物；又はシチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、特にニワトリなどの家禽、又は例えば水産養殖での魚若しくは甲殻類などがあり；又は場合によってはハチなどの昆虫であることができる。

## 【0188】

家庭動物には、例えばハムスター、モルモット、ラット、マウス、チンチラ、フェレット

10

20

30

40

50

などの哺乳動物、特にイヌ、ネコ；愛玩鳥；は虫類；両生類又は観賞魚などがある。

【0189】

本発明はまた、蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療方法を提供する。

【0190】

これらの障害は、動物において特徴付けられており、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0191】

本明細書で使用される「治療する」又は「治療」という用語は、従来のように使用され、例えば疾患若しくは障害、例えば線虫感染の状態と戦い、それを緩和し、軽減し、除き、改善するための対象者の管理若しくはケアである。特に、そして特に動物衛生又は獣医学の分野において、「治療する」又は「治療」という用語は、予防処置、集団感染予防 (metaphylactic) 処置又は治療処置を含む。

10

【0192】

ヒト又は動物に病原性である蠕虫には、例えば鉤頭動物門 (acanthocephala)、線虫類、舌形動物門 (pentastoma) 及び扁形動物門 (platyhelmintha) [例えば、単生類 (monogenea)、条虫類 (cestodes) 及び吸虫類 (trematodes)] などがある。

【0193】

蠕虫類の別の例には、下記のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0194】

単生類 (Monogenea) : 例えば: ダクチロギルス属種 (Dactylogyrus spp.)、ギロダクチルス属種 (Gyrodactylus spp.)、ミクロボツリウム属種 (Microbothrium spp.)、ポリストマ属種 (Polystoma spp.)、トログロセファルス属種 (Troglocephalus spp.)。

【0195】

条虫類 (Cestodes) : ギョウジョウチュウ目 (Pseudophyllidea) の、例えば: ボトリジウム属種 (Bothridium spp.)、ジフィロボトリウム属種 (Diphyllobothrium spp.)、ジプロゴノポルス属種 (Diplogonoporus spp.)、イクチオボツリウム属種 (Ichthyobothrium spp.)、リグラ属種 (Ligula spp.)、シストセファルス属種 (Schistocephalus spp.)、スピロメトラ属種 (Spirometra spp.) ;

30

エンヨウジョウチュウ目 (Cyclophyllyda) の、例えば: アンジラ属種 (Andyra spp.)、アノプロセファラ属種 (Anoplocephala spp.)、アビテリナ属種 (Avitellina spp.)、ベルチエラ属種 (Bertiella spp.)、シトタエニア属種 (Cittotaenia spp.)、ダバインア属種 (Davainea spp.)、ジオルキス属種 (Diorchis spp.)、ジプロピリジウム属種 (Diplopylidium spp.)、ジピリジウム属種 (Dipyridium spp.)、エキノコックス属種 (Echinococcus spp.)、エキノコチレ属種 (Echinocotyle spp.)、エキノレピス属種 (Echinolepis spp.)、ヒダチゲラ属種 (Hydatigera spp.)、ヒメノレピス属種 (Hymenolepis spp.)、ジョイエウキシエラ属種 (Joyeuxiella spp.)、メソセストイデス属種 (Mesocestoides spp.)、モニエジア属種 (Moniezia spp.)、パラノプロセファラ属種 (Paranoplocephala spp.)、ライリエチナ属種 (Raillietina spp.)、ステレシア属種 (Stilesia spp.)、タエニア属種 (Taenia spp.)、チサニエジア属種 (Thysaniezia spp.)、チサノソマ属種 (Thysanosoma spp.)。

40

50

## 【0196】

吸虫類 (Trematodes) : 二生亜綱 (Digenea) の、例えば: アウストロビルハルジア属種 (Austrobilharzia spp.)、ブラキライマ属種 (Brachylaima spp.)、カリコホロン属種 (Calicophoron spp.)、カタトロピス属種 (Catatropis spp.)、クロノルキス属種 (Clonorchis spp.)、コリリクルム属種 (Collyriclum spp.)、コチロホロン属種 (Cotyllophoron spp.)、シクロコエルム属種 (Cyclocoelum spp.)、ジクロコエリウム属種 (Dicrocoelium spp.)、ジプロストムム属種 (Diplostomum spp.)、エキノカスムス属種 (Echinochasmus spp.)、エキノパリフィウム属種 (Echinoparyphium spp.)、エキノストマ属種 (Echinostoma spp.)、エウリトレマ属種 (Eurytrema spp.)、ファシオラ属種 (Fasciola spp.)、ファシオリデス属種 (Fasciolides spp.)、ファシオロプシス属種 (Fasciolopsis spp.)、フィスコエデリウス属種 (Fischoederius spp.)、ガストロチラクス属種 (Gastrothylacus spp.)、ギガントビルハルジア属種 (Gigantobilharzia spp.)、ギガントコチレ属種 (Gigantocotyle spp.)、ヘテロフィエス属種 (Heterophyes spp.)、ヒポデラエウム属種 (Hypoderma spp.)、レウコクロリジウム属種 (Leucochloridium spp.)、メタゴニムス属種 (Metagonimus spp.)、メトルキス属種 (Metorchis spp.)、ナノフィエツス属種 (Nanophyetus spp.)、ノトコチルス属種 (Notocotylus spp.)、オピストルキス属種 (Opisthorchis spp.)、オルニトビルハルジア属種 (Ornithobilharzia spp.)、パラゴニムス属種 (Paragonimus spp.)、パラムフィストムム属種 (Paramphistomum spp.)、プラギオルキス属種 (Plagiorchis spp.)、ポストジプロストムム属種 (Posthodiplostomum spp.)、プロストゴニムス属種 (Prosthogonimus spp.)、シストソマ属種 (Schistosoma spp.)、トリコビルハルジア属種 (Trichobilharzia spp.)、トログロトレマ属種 (Troglootrema spp.)、チフロコエルム属種 (Typhlocoelum spp.)。

## 【0197】

線虫類: ベンチュウ目 (Trichinellida) からの、例えばカピラリア属種 (Capillaria spp.)、エウコレウス属種 (Eucoleus spp.)、パラカピラリア属種 (Paracapillaria spp.)、トリキネラ属種 (Trichinella spp.)、トリコモソイデス属種 (Trichomosoides spp.)、トリクリス属種 (Trichuris spp.);  
クキセンチュウ目 (Tylenchida) からの、例えば: ミクロネマ属種 (Micronema spp.)、パラストロンギロイデス属種 (Parastromyloides spp.)、ストロンギロイデス属種 (Stromyloides spp.);  
カンセンチュウ目 (Rhabditina) からの、例えば: アエルロストロンギルス属種 (Aelurostrongylus spp.)、アミドストムム属種 (Amidostomum spp.)、アンシロストマ属種 (Ancylostoma spp.)、アンギオストロンギルス属種 (Angiostrongylus spp.)、ブロンコネマ属種 (Bronchonema spp.)、ブノストムム属種 (Bunostomum spp.)、カベルチア属種 (Chabertia spp.)、クーベリア属種 (Cooperia spp.)、クレノソマ属種 (Crenosoma spp.)、シアトストマ属種 (Cyathostoma spp.)、シクロコセルクス属種 (Cyclococercus spp.)、シリコステファヌス属種 (Cylicostephanus spp.)、シリンドロファリンキス属種 (Cylindropharynx s

pp. )、シストカウルス属種 (*Cystocaulus* spp. )、ジクチオカウルス属種 (*Dictyocaulus* spp. )、エラホストロンギルス属種 (*Elaphostrongylus* spp. )、フィラロイデス属種 (*Filaroides* spp. )、グロボセファルス属種 (*Globocephalus* spp. )、ギアロセファルス属種 (*Gyaloccephalus* spp. )、ハエモンクス属種 (*Haemonchus* spp. )、ヘリグモソモイデス属種 (*Heligmosomoides* spp. )、ヒオストロンギルス属種 (*Hyostromylylus* spp. )、マルシャラギア属種 (*Marshallagia* spp. )、メタストロンギルス属種 (*Metastrongylus* spp. )、ムエレリウス属種 (*Muellerius* spp. )、ネカートル属種 (*Necator* spp. )、ネマトジルス属種 (*Nematodirus* spp. )、ネオストロンギルス属種 (*Neostromylylus* spp. )、ニッポストロンギルス属種 (*Nippostrongylus* spp. )、オベリスコイデス属種 (*Obeliscooides* spp. )、オエソファゴドンツス属種 (*Oesophagodontus* spp. )、オエソファゴストムム属種 (*Oesophagostomum* spp. )、オルラヌス属種 (*Ollulanus* spp. )、オルニトストロンギルス属種 (*Ornithostromylylus* spp. )、オスレルス属種 (*Oslerus* spp. )、オステルタギア属種 (*Ostertagia* spp. )、パラクレノソマ属種 (*Paracrenosoma* spp. )、パラフィラロイデス属種 (*Parafilaroides* spp. )、パレラホストロンギルス属種 (*Parelaphostrongylus* spp. )、ニューモカウルス属種 (*Pneumocaulus* spp. )、ニューモストロンギルス属種 (*Pneumostromylylus* spp. )、ポテリオストムム属種 (*Poteriostomum* spp. )、プロトストロンギルス属種 (*Protostrongylus* spp. )、スピコカウルス属種 (*Spicocaulus* spp. )、ステファヌルス属種 (*Stephanurus* spp. )、ストロンギルス属種 (*Strongylus* spp. )、シンガムス属種 (*Syngamus* spp. )、テラドルサギア属種 (*Teladorsagia* spp. )、トリコネマ属種 (*Trichonema* spp. )、トリコストロンギルス属種 (*Trichostrongylus* spp. )、トリオドントホルス属種 (*Triodontophorus* spp. )、トログロストロンギルス属種 (*Troglostrongylus* spp. )、ウンシナリア属種 (*Uncinaria* spp. ) ;

センビセンチュウ目 (*Spirurida*) からの、例えば：アカントチェイロネマ属種 (*Acanthocheilonema* spp. )、アニサキス属種 (*Anisakis* spp. )、アスカリジア属種 (*Ascaridia* spp. )、アスカリス属種 (*Ascaris* spp. )、アスカロプス属種 (*Ascarops* spp. )、アスピクルリス属種 (*Aspiculuris* spp. )、バイリサスカリス属種 (*Baylisascaris* spp. )、ブルギア属種 (*Brugia* spp. )、セルコピチフィラリア属種 (*Cercopithifilaria* spp. )、クラッシカウダ属種 (*Crassicauda* spp. )、ジペタロネマ属種 (*Dipetalonema* spp. )、ジロフィラリア属種 (*Dirofilaria* spp. )、ドラクンクルス属種 (*Dracunculus* spp. )、ドラスキア属種 (*Draschia* spp. )、エンテロビウス属種 (*Enterobius* spp. )、フィラリア属種 (*Filaria* spp. )、グナトストマ属種 (*Gnathostoma* spp. )、ゴンギロネマ属種 (*Gongylonema* spp. )、ハブロンエマ属種 (*Habronema* spp. )、ヘテラキス属種 (*Heterakis* spp. )、リトモソイデス属種 (*Litomosoides* spp. )、ロア属種 (*Loa* spp. )、オンコセルカ属種 (*Onchocerca* spp. )、オキシウリス属種 (*Oxyuris* spp. )、パラブロンエマ属種 (*Parabronema* spp. )、パラフィラリア属種 (*Parafilaria* spp. )、パラスカリス属種 (*Parascaris* spp. )、パスアルルス属種 (*Passalurus* spp. )、フィサロプテラ属種 (P

hysaloptera spp.)、プロブスタマイリア属種 (Probstmayria spp.)、シュードフィラリア属種 (Pseudofilaria spp.)、セタリア属種 (Setaria spp.)、スクジラビネマ属種 (Skjrabinema spp.)、スピロセルカ属種 (Spirocerca spp.)、ステファノフィラリア属種 (Stephanofilaria spp.)、ストロングリリス属種 (Strongyluris spp.)、シファシア属種 (Syphacia spp.)、テラジア属種 (Thelazia spp.)、トキサスカリス属種 (Toxascaris spp.)、トキシカラ属種 (Toxocara spp.)、ウケレリア属種 (Wuchereria spp.)。

【0198】

鉤頭動物門 (Acantocephala) : ダイコウトウチュウ目 (Oligacanthorhynchida) からの、例えばマクラカントリンクス属種 (Macracanthorhynchus spp.)、プロステノルキス属種 (Prosthenorchis spp.) ; サジヨウコウトウチュウ目 (Moniliformida) からの、例えばモニリホルミス属種 (Moniliformis spp.) ; ポリモルフス目 (Polymorphida) からの、例えばフィリコリス属種 (Filicollis spp.) ; コウトウチュウ目 (Echinorhynchida) からの、例えばアカントセファルス属種 (Acanthocephalus spp.)、エキノリンクス属種 (Echinorhynchus spp.)、レプトリンコイデス属種 (Leptorhynchoides spp.)。

【0199】

舌形動物門 (Pentastoma) : シタムシ目 (Porocephalida) からの、例えば：リングアツラ属種 (Linguatula spp.)。

【0200】

本発明の化合物は、特に、蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療及び防止、すなわち予防に用いることができる。

【0201】

本発明の化合物を動物寄生虫、特に蠕虫を防除するのに用いることで、病気、死亡症例及び性能低下 (肉、牛乳、羊毛、皮革、卵、蜂蜜などの場合) を低減若しくは予防することで、より経済的且つ簡単な動物保護が可能となり、より良好な動物福祉の達成が可能となる。

【0202】

獣医分野に関して本明細書において使用される場合の「防除」又は「防除する」という用語は、本発明の化合物がそのような寄生生物に感染した動物での個々の寄生生物の発生率を無害なレベルまで低下させる上で有効であることを意味する。より具体的には、本明細書において使用される場合の「防除する」とは、本発明の化合物が個々の寄生生物を死滅させ、その成長を阻害し、又はその増殖を阻害する上で有効であることを意味する。

【0203】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防で使用される。上記で記載の一般式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を包含する。

【0204】

本発明による化合物の医薬活性は、Slo - 1 イオンチャンネルとの相互作用によって説明することができる。

【0205】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防のための、上記で記載の一般式 (I) の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N - オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を包含する。

10

20

30

40

50

## 【0206】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防方法での、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を包含する。

## 【0207】

さらなる態様によれば、本発明は、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の予防又は治療のための医薬組成物、好ましくは医薬を製造するための上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物の使用を包含する。

10

## 【0208】

さらなる態様によれば、本発明は、有効量の上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を用いる、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防方法を包含する。

## 【0209】

さらなる態様によれば、本発明は、抗内部寄生剤として使用される、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を包含する。

20

## 【0210】

さらなる態様によれば、本発明は、駆虫薬として使用される、特に殺線虫剤、殺扁形動物剤、殺鉤頭虫剤、又は殺舌虫剤として使用される、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を包含する。

## 【0211】

さらなる態様によれば、本発明は、上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物、塩、特に薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物、及び1以上の賦形剤、特に1以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物、特に動物薬製剤を包含する。適切な剤形でそのような医薬組成物を調製する従来の手順を用いることができる。

30

## 【0212】

さらなる態様によれば、本発明は、医薬組成物、特に動物薬製剤の製造方法であって、上記で記載の一般式(I)の化合物、又は立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物、その塩、特に薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を、1以上の賦形剤、特に1以上の薬学的に許容される賦形剤を混合する段階を含む方法を包含する。

## 【0213】

さらなる態様によれば、本発明は、有効量の上記で記載の一般式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物及び塩、特にその薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物を含む、医薬組成物、特に動物薬製剤を用いる、疾患、特に蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の治療又は予防方法を包含する。

40

## 【0214】

さらなる態様によれば、本発明は、駆虫薬的に有効量の少なくとも一つの上記の上記で記載の一般式(I)若しくは一般式(II)の化合物、又は有効量のいずれも上記の一般式(I)若しくは一般式(II)の化合物を含む医薬組成物、特に動物薬製剤を投与することによる、ヒト及び/又は動物での蠕虫感染、特に消化管及び腸外蠕虫感染、詳細には線虫による消化管及び腸外感染の防除方法を包含する。

50



## 【0215】

本発明はさらに、従来のように1以上の薬学的に好適な賦形剤とともに少なくとも一つの本発明による化合物を含む医薬組成物、特に動物薬製剤、並びに上記目的のためのそれらの使用を包含する。

## 【0216】

本発明による化合物が、全身及び/又は局所活性を有することが可能である。それに関して、それらは好適な方法で、例えば、経口、非経口、経肺、経鼻、舌下、舌、口腔、直腸、経膣、皮膚、経皮、結膜、経耳経路を介して、又はインプラント若しくはステントとして投与することができる。そのような投与は、予防的に、集団予防的に ( *metaphylactically* ) 又は治療的に行うことができる。

10

## 【0217】

これらの投与経路に関して、本発明による化合物を、好適な投与形態で投与することが可能である。

## 【0218】

経口投与に関しては、本発明による化合物を、本発明の化合物を急速に及び/又は改変された形態で送達する当業界で公知の剤形、例えば錠剤 ( 遅延しながら溶解するか不溶性である腸溶性若しくは徐放性コーティングを有する、非コート若しくはコート錠 )、口腔内崩壊錠、フィルム/ウェハ、フィルム/凍結乾燥物、カプセル ( 例えば、硬若しくは軟ゼラチンカプセル )、糖衣錠、粒剤、ペレット、咀嚼剤 ( 例えば、軟咀嚼剤 )、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾル又は液剤に製剤することが可能である。本発明による化合物を、結晶型及び/又は非晶質型及び/又は溶解型で前記剤形に組み込むことが可能である。

20

## 【0219】

非経口投与は、吸収段階を回避して ( 例えば、静脈、動脈、心臓内、脊髄内又は腰内 )、又は吸収を含めて ( 例えば、筋肉、皮下、皮内、経皮又は腹腔内 ) 行うことができる。非経口投与に好適な投与形態は特に、液剤、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥物又は無菌粉剤の形態での注射及び注入用製剤である。

## 【0220】

他の投与経路に好適な実施例は、吸入用の医薬形態 [ 特に、粉末吸入装置、噴霧器 ]、点鼻剤、点鼻液、鼻内噴霧剤；舌、舌下若しくは口腔投与用の錠剤/フィルム/ウェハ/カプセル；坐剤；点眼液、眼軟膏、洗眼器、眼球インサート、点耳薬、耳噴霧剤、耳粉剤、耳洗浄液、耳タンポン；膣カプセル、水系懸濁液 ( ローション、振盪水剤 ( *mixturae agitandae* ) )、親油性懸濁液、乳濁液、軟膏、クリーム、経皮的治療系 ( 例えば貼付剤など )、乳液、ペースト、泡剤、スポット・オン剤 ( *spot-ons* )、散粉剤、インプラント又はステントである。

30

## 【0221】

本発明による化合物は、指定の投与形態中に組み入れることができる。それは、自体公知の方法で、薬学的に好適な賦形剤との混合によって行うことができる。薬学的に好適な賦形剤には特に、下記のものなどがある。

## 【0222】

- ・充填剤及び担体 ( 例えばセルロース、微結晶性セルロース、例えば *Avicel* ( 登録商標 ) など、乳糖、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム、例えば *Di-Cafos* ( 登録商標 ) など )、
- ・軟膏基剤 ( 例えばワセリン、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、ウールワックス、ウールワックスアルコール、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール )、
- ・坐剤用の基剤 ( 例えばポリエチレングリコール、カカオバター、ハードファット ( *hard fat* ) )
- ・溶媒 ( 例えば水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン )、
- ・界面活性剤、乳化剤、分散剤又はウェッター ( 例えばドデシル硫酸ナトリウム )、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール ( 例えば *Lanette* ( 登録商標 ) など )、ソルビタ

40

50

ン脂肪酸エステル（例えばSpan（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えばTween（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えばCremophor（登録商標）など）、ポリオクスエチレン脂肪酸エステル（polyoxyethylene fatty acid ester）、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えば、Pluronic（登録商標）など）、

・緩衝剤、酸及び塩基（例えばリン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）

・等張剤（例えばグルコース、塩化ナトリウム）、

・吸着剤（例えば高分散シリカ）

10

・粘度上昇剤、ゲル形成剤、増粘剤及び/又はバインダー（例えばポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えばCarbopol（登録商標）など）、アルギネート、ゼラチン）、

・崩壊剤（例えば改質デンプン、カルボキシメチルセルロース-ナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム（例えばExploTab（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース-ナトリウム（例えばAcDiSol（登録商標）など））、

・流動調節剤、滑沢剤、滑剤及び離型剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散シリカ（例えばAerosil（登録商標）など））、

20

・迅速に又は改変された形で溶解するコーティング材料（例えば糖、シェラック）及びフィルム又は拡散膜用のフィルム形成剤（例えばポリビニルピロリドン（例えばKollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えばEudragit（登録商標）など））、

・カプセル材料（例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、

・合成ポリマー（例えばポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えばEudragit（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（例えばKollidon（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、

30

ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール並びにそれらのコポリマー及びブロックコポリマー）、

・可塑剤（例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、

・透過増強剤、

・安定剤（例えば抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなど）、

40

・保存剤（例えばパラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、

・着色料（例えば無機顔料、例えば酸化鉄、二酸化チタンなど）、

・香料、甘味料、香味及び/又は臭気のマスキング剤。

【0223】  
本発明はさらに、従来のように1以上の薬学的に好適な賦形剤とともに少なくとも一つの本発明による化合物を含む医薬組成物、及び本発明によるそれらの使用に関するものである。

【0224】  
別の態様によれば、本発明は、特には内部寄生虫及び/又は外部寄生虫（ectoparasiticide）感染に治療及び/又は予防のための、少なくとも一つの本発明の一般式（I）の化合物及び少なくとも1以上のさらなる有効成分を含む、医薬組み合わせ

50

、特には医薬品を包含する。

【0225】

本発明における「内部寄生虫」という用語は、当業者に公知のように使用され、特には蠕虫を指す。本発明における「外部寄生虫」という用語は、当業者に公知のように使用され、特には節足動物、特には昆虫若しくはコナダニを指す。

【0226】

特に、本発明は、

- ・ 1以上の第1の有効成分、特には上記で定義の一般式(I)の化合物、及び
- ・ 1以上のさらなる有効成分、特には1以上の殺内部寄生虫薬及び/又は殺外部寄生虫薬を含む、医薬組み合わせ、特には動物薬組み合わせを包含する。

10

【0227】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に公知のように使用され、前記組み合わせが、固定組み合わせ、非固定組み合わせ又は部品キットであることが可能である。

【0228】

本発明における「固定組み合わせ」は、当業者に公知のように使用され、例えば、1以上の本発明の一般式(I)の化合物などの第1の有効成分、及びさらなる有効成分が1単用量で又は一つの単一体で一緒に存在する組み合わせと定義される。「固定組み合わせ」の一つの例は、第1の有効成分及びさらなる有効成分が、同時投与用の混合物中、例えば製剤中に存在する医薬組成物である。「固定組み合わせ」の別の例は、第1の有効成分及びさらなる有効成分が、混合されずに1単位中に存在する医薬組み合わせである。

20

【0229】

本発明における非固定組み合わせ又は「部品キット」は、当業者に公知のように使用され、第1の有効成分及びさらなる有効成分が複数単位に存在する組み合わせと定義される。非固定組み合わせ又は部品キットの1例は、第1の有効成分及びさらなる有効成分が離れて存在している組み合わせである。非固定組み合わせ又は部品キットの製造を、別個、順次、同時、同時点又は経時的に変えて投与することができる。

【0230】

本発明の化合物は、単一医薬として、又は1以上の他の医薬有効成分と組み合わせで投与することができる、その組み合わせは許容できない副作用を全く引き起こさない。本発明は、そのような医薬組み合わせも包含する。例えば、本発明の化合物は、公知の殺外寄生生物剤及び/又は殺内寄生生物剤と組み合わせることができる。

30

【0231】

一般名によって本明細書に記載されている他の又はさらなる有効成分は公知であり、例えば、農薬マニュアル(The Pesticide Manual 16th Ed., British Crop Protection Council 2012)に記載されているか、インターネットで検索することができる(例えば、<http://www.alanwood.net/pesticides>)。その分類は、本特許出願の出願時点現在でのIRAC作用機序分類法に基づくものである。

【0232】

殺外寄生生物剤及び/又は殺内寄生生物剤の例は、殺虫剤、殺ダニ剤及び殺線虫剤であり、特に下記のものなどがある。

40

【0233】

(1) アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬、例えば、カーバメート系、例えば、アラニカルブ、アルジカルブ、ベンジオカルブ、ベンフラカルブ、プトカルボキシム、プトキシカルボキシム、カルバリル、カルボフラン、カルボスルファン、エチオフェンカルブ、フェノブカルブ、ホルメタネート、フラチオカルブ、イソプロカルブ、メチオカルブ、メソミル、メトルカルブ、オキサミル、ピリミカーブ、プロボクスル、チオジカルブ、チオファノックス、トリアザメート、トリメタカルブ、XMC、及び、キシリルカルブ;又は、有機リン酸エステル系、例えば、アセフェート、アザメチホス、アジンホス-エチル、アジンホス-メチル、カズサホス、クロルエトキシホス、クロルフェンピンホス

50

、クロルメホス、クロルピリホス - メチル、クマホス、シアノホス、ジメトン - S - メチル、ダイアジノン、ジクロルボス / D D V P、ジクロトホス、ジメトエート、ジメチルピンホス、ダイスルホトン、E P N、エチオン、エトプロホス、ファミフル、フェナミホス、フェニトロチオン、フェンチオン、ホスチアゼート、ヘプテノホス、イミシアホス、イソフェンホス、O - (メトキシアミノチオホスホリル) サリチル酸イソプロピル、イソキサチオン、マラチオン、メカルバム、メタミドホス、メチダチオン、メビンホス、モノクロトホス、ナレド、オメトエート、オキシジメトン - メチル、パラチオン - メチル、フェントエート、ホレート、ホサロン、ホスメット、ホスファミドン、ホキシム、ピリミホス - メチル、プロフェノホス、プロペタムホス、プロチオホス、ピラクロホス、ピリダフェンチオン、キナルホス、スルホテップ、テブピリムホス、テメホス、テルブホス、テトラクロルピンホス、チオメトン、トリアゾホス、トリクロルホン、及び、バミドチオン；

( 2 ) G A B A 依存性塩化物チャンネル遮断剤、例えば、シクロジエン有機塩素系、例えば、クロルダン、及び、エンドスルフアン；又は、フェニルピラゾール系 ( フィプロール系 )、例えば、エチプロール、及び、フィプロニル；

( 3 ) ナトリウムチャンネル調節剤、例えば、ピレスロイド系、例えば、アクリナトリン、アレスリン、d - シス - トランスアレスリン、d - トランスアレスリン、ピフェントリン、ピオアレスリン、ピオアレスリン s - シクロペンテニル異性体、ピオレスメトリン、シクロプロトリン、シフルトリン、ベータ - シフルトリン、シハロトリン、ラムダ - シハロトリン、ガンマ - シハロトリン、シペルメトリン、アルファ - シペルメトリン、ベータ - シペルメトリン、シータ - シペルメトリン、ゼータ - シペルメトリン、シフェノトリン [ ( 1 R ) - トランス異性体 ]、デルタメトリン、エムペントリン [ ( E Z ) - ( 1 R ) - 異性体 ]、エスフェンバレレート、エトフェンブロックス、フェンブロパトリン、フェンバレレート、フルシトリネート、フルメトリン、タウ - フルバリネート、ハルフェンブロックス、イミプロトリン、カデトリン、モンフルオロトリン、ペルメトリン、フェノトリン [ ( 1 R ) - トランス異性体 ]、プラレトリン、ピレトリン類 ( 除虫菊 ( p y r e t h r u m ) )、レスメトリン、シラフルオフエン、テフルトリン、テトラメトリン、テトラメトリン [ ( 1 R ) 異性体 ]、トラロメトリン、及び、トランスフルトリン；又は、D D T；又は、メトキシクロル；

( 4 ) ニコチン性アセチルコリン受容体 ( n A C h R ) 競争的調節剤、例えば、ネオニコチノイド系、例えば、アセタミプリド、クロチアニジン、ジノテフラン、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアクロプリド、及び、チアメトキサム；又は、ニコチン；又は、スルホキサフロル若しくはフルピラジフロル；

( 5 ) ニコチン性アセチルコリン受容体 ( n A C h R ) アロステリック調節剤、例えば、スピノシン系、例えば、スピネトラム、及び、スピノサド；

( 6 ) グルタミン酸依存性塩化物チャンネル ( G l u C l ) アロステリック調節剤、例えば、アベルメクチン系 / ミルベマイシン系、例えば、アバメクチン、エマメクチン安息香酸塩、レピメクチン、及び、ミルベメクチン；

( 7 ) 幼若ホルモン模倣物質、例えば、幼若ホルモン類似体、例えば、ハイドロブレン、キノブレン、及び、メトブレン；又は、フェノキシカルブ；又は、ピリプロキシフェン；

( 9 ) 弦音器官の調節剤、例えば、ピメトロジン；又は、フロニカミド；

( 10 ) ダニ成長阻害薬、例えば、クロフェンテジン、ヘキシチアゾクス、及び、ジフロビダジン；又は、エトキサゾール；

( 11 ) 昆虫腸管膜の微生物ディスラプター、例えば、バシルス・ツリングエンシス・亜種・イスラエレンシス ( *Bacillus thuringiensis subspecies israelensis* )、バシルス・スファエリクス ( *Bacillus sphaericus* )、バシルス・ツリングエンシス・亜種・アイザワイ ( *Bacillus thuringiensis subspecies aizawai* )、バシルス・ツリングエンシス・亜種・クルスタキ ( *Bacillus thuringiensis subspecies kurstaki* )、バシルス・ツリングエンシス・亜種・テネブリオニス ( *Bacillus thuringiensis subspecies t*

10

20

30

40

50

enebrionis)、及び、BT植物タンパク質：Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1Fa、Cry2Ab、mCry3A、Cry3Ab、Cry3Bb、Cry34/35Ab1；

(12) ミトコンドリアATP合成酵素の阻害剤、例えばATPディスラプター、例えば、ジアフェンチウロン；又は、有機スズ化合物、例えば、アゾシクロチン、シヘキサチン、及び、酸化フェンブタズ；又は、プロパルギット；又は、テトラジホン；

(13) プロトン勾配の乱れを介して酸化リン酸化の脱共役剤、例えば、クロルフェナピル、DNOC、及び、スルフルラミド；

(14) ニコチン性アセチルコリン受容体チャンネル遮断薬、例えば、ベンスルタップ、カルタップ塩酸塩、チオシラム、及び、チオスルタップ-ナトリウム；

(15) キチン生合成の阻害薬(タイプ0)、例えば、ビストリフルロン、クロルフルアズロン、ジフルベンズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルムロン、ルフェヌロン、ノバルロン、ノビフルムロン、テフルベンズロン、及び、トリフルムロン；

(16) キチン生合成の阻害薬(タイプ1)、例えば、ブプロフェジン；

(17) 脱皮攪乱物質(特に、双翅目、すなわち双翅類に関する)、例えば、シロマジン；

(18) エクジソン受容体作動薬、例えば、クロマフェノジド、ハロフェノジド、メトキシフェノジド、及び、テプフェノジド；

(19) オクトパミン受容体作動薬、例えば、アミトラス；

(20) ミトコンドリア複合体III電子伝達阻害薬、例えば、ヒドラメチルノン；又は、アセキノシル；又は、フルアクリピリム；

(21) ミトコンドリア複合体I電子伝達阻害薬、例えば、METI殺ダニ剤、例えば、フェナザキン、フェンピロキシメート、ピリミジフェン、ピリダベン、テプフェンピラド、及び、トルフェンピラド；又は、ロテノン(Derris)の群からのもの；

(22) 電位依存性ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、インドキサカルブ；又は、メタフルミゾン；

(23) アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害薬、例えば、テトロン酸誘導体及びテトラミン酸誘導体、例えば、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、及び、スピロテトラマト；

(25) ミトコンドリア複合体II電子伝達阻害薬、例えば、 $\beta$ -ケトニトリル誘導体、例えばシエノピラフェン及びシフルメトフェン及びカルボキシアニリド類、例えばピフルブミド；

(28) リアノジン受容体調節剤、例えば、ジアミド類、例えば、クロラントラニリプロール、シアントラニリプロール及びフルベンジアミド。

#### 【0234】

さらなる有効成分、例えば、アフィドピロベン、アフォキソレイナー、アザジラクチン、ベンクロチアズ、ベンゾキシメート、ピフェナゼート、プロフラニリド、プロモプロピレート、キノメチオナート、クロロプラレスリン(chloroprallethrin)、氷晶石(Cryolite)、シクラニリプロール、シクロキサプリド、シハロジアミド(Cyhalodiamide)、ジクロロメゾチアズ、ジコホル、 $\beta$ -メトフルトリン、 $\beta$ -モムフルトリン(Momfluthrin)、フロメトキン、フルアザインドリジン、フルエンスルホン、フルフェネリム、フルフェノキシストロピン、フルフィプロール、フルヘキサホン(Fluhexafon)、フルオピラム、フルララネル、フルキサメタミド、フフェノジド(Fufenozide)、グアジピル、ヘプタフルトリン、イミダクロチズ、イプロジオン、 $\beta$ -ピフェントリン、 $\beta$ -テフルトリン、ロチラネル、メルフルトリン、パイコングディング(Paichongding)、ピリダリル、ピリフルキナゾン、ピリミノストロピン、テトラメチルフルトリン、テトラニリプロール、テトラクロラントラニリプロール(Tetrachlorantraniliprole)、チオキサザフェン、チオフルオキシメート(Thiofluoximate)、トリフルメゾピリム(Triflumezopyrim)およびヨードメタン；バシルス・フ

10

20

30

40

50

イルムス (*Bacillus firmus*) に基づくさらなる調製物 (I - 1582, BioNeem, Votivo)、および以下の化合物: 1 - { 2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - [ ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) スルフィニル ] フェニル } - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - アミン (WO2006/043635 から公知) (CAS885026-50-6)、{ 1 - [ ( 2E ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - イル ] - 5 - フルオロスピロ [ インドール - 3, 4 - ピペリジン ] - 1 ( 2H ) - イル } ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メタノン (WO2003/106457 から公知) (CAS637360-23-7)、2 - クロロ - N - [ 2 - { 1 - [ ( 2E ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - イル ] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] イソニコチンアミド (WO2006/003494 から公知) (CAS872999-66-1)、3 - ( 4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1, 8 - ジアザスピロ [ 4.5 ] デカ - 3 - エン - 2 - オン (WO2010052161 から公知) (CAS1225292-17-0)、3 - ( 4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェニル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ジアザスピロ [ 4.5 ] デカ - 3 - エン - 4 - イルエチルカーボネート (EP2647626 から公知) (CAS1440516-42-6)、4 - ( ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ ) - 6 - ( 3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン (WO2004/099160 から公知) (CAS792914-58-0)、PF1364 (JP2010/018586 から公知) (CAS1204776-60-2)、N - [ ( 2E ) - 1 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 ( 1H ) - イリデン ] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (WO2012/029672 から公知) (CAS1363400-41-2)、( 3E ) - 3 - [ 1 - [ ( 6 - クロロ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 2 - ピリジリデン ] - 1, 1, 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オン (WO2013/144213 から公知) (CAS1461743-15-6)、N - [ 3 - ( ベンジルカルバモイル ) - 4 - クロロフェニル ] - 1 - メチル - 3 - ( ペンタフルオロエチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (WO2010/051926 から公知) (CAS1226889-14-0)、5 - プロモ - 4 - クロロ - N - [ 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ] - 2 - ( 3 - クロロ - 2 - ピリジル ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド (CN103232431 から公知) (CAS1449220-44-3)、4 - [ 5 - ( 3, 5 - ジクロロフェニル ) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - 2 - メチル - N - ( シス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル ) - ベンズアミド、4 - [ 5 - ( 3, 5 - ジクロロフェニル ) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - 2 - メチル - N - ( トランス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル ) - ベンズアミド及び 4 - [ ( 5S ) - 5 - ( 3, 5 - ジクロロフェニル ) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - 2 - メチル - N - ( シス - 1 - オキシド - 3 - チエタニル ) - ベンズアミド (WO2013/050317A1 から公知) (CAS1332628-83-7)、N - [ 3 - クロロ - 1 - ( 3 - ピリジニル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イル ] - N - エチル - 3 - [ ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) スルフィニル ] - プロパンアミド、( + ) - N - [ 3 - クロロ - 1 - ( 3 - ピリジニル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イル ] - N - エチル - 3 - [ ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) スルフィニル ] - プロパンアミド及び ( - ) - N - [ 3 - クロロ - 1 - ( 3 - ピリジニル ) - 1H - ピラゾール - 4 - イル ] - N - エチル - 3 - [ ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) スルフィニル ] - プロパンアミド (WO2013/162715A2、WO2013/162716A2、US2014/0213448A1 から公知) (CAS1477923-37-7)、5 - [ [ ( 2E ) - 3 - クロロ - 2 - プロペン - 1 - イル ] アミノ ] - 1 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 4 - [ ( トリフルオロメチル ) スルフィニル ] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル (CN101337937A から公知) (CAS1105672-77-2)、3 - プロモ - N - [ 4 - クロロ - 2 -

10

20

30

40

50

メチル - 6 - [ (メチルアミノ) チオキソメチル ] フェニル ] - 1 - ( 3 - クロロ - 2 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、 ( L i u d a i b e n j i a x u a n a n、 C N 1 0 3 1 0 9 8 1 6 A から公知 ) ( C A S 1 2 3 2 5 4 3 - 8 5 - 9 ) ; N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) アミノ ] カルボニル ] - 6 - メチルフェニル ] - 1 - ( 3 - クロロ - 2 - ピリジニル ) - 3 - ( フルオロメトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( W O 2 0 1 2 / 0 3 4 4 0 3 A 1 から公知 ) ( C A S 1 2 6 8 2 7 7 - 2 2 - 0 )、 N - [ 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 4 - クロロ - 6 - メチルフェニル ] - 3 - ブロモ - 1 - ( 3 - クロロ - 2 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( W O 2 0 1 1 / 0 8 5 5 7 5 A 1 から公知 ) ( C A S 1 2 3 3 8 8 2 - 2 2 - 8 )、 4 - [ 3 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 4 - [ ( 3 , 3 - ジクロロ - 2 - プロペン - 1 - イル ) オキシ ] フェノキシ ] プロポキシ ] - 2 - メトキシ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - ピリミジン ( C N 1 0 1 3 3 7 9 4 0 A から公知 ) ( C A S 1 1 0 8 1 8 4 - 5 2 - 6 ) ; ( 2 E ) - 及び 2 ( Z ) - 2 - [ 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチリデン ] - N - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - ヒドラジンカルボキサミド ( C N 1 0 1 7 1 5 7 7 4 A から公知 ) ( C A S 1 2 3 2 5 4 3 - 8 5 - 9 ) ; 3 - ( 2 , 2 - ジクロロエテニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) フェニル - シクロプロパンカルボン酸エステル ( C N 1 0 3 5 2 4 4 2 2 A から公知 ) ( C A S 1 5 4 2 2 7 1 - 4 6 - 4 ) ; ( 4 a S ) - 7 - クロロ - 2 , 5 - ジヒドロ - 2 - [ [ ( メトキシカルボニル ) [ 4 - [ ( トリフルオロメチル ) チオ ] フェニル ] アミノ ] カルボニル ] - インデノ [ 1 , 2 - e ] [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアジン - 4 a ( 3 H ) - カルボン酸メチルエステル ( C N 1 0 2 3 9 1 2 6 1 A から公知 ) ( C A S 1 3 7 0 3 5 8 - 6 9 - 2 ) ; 6 - デオキシ - 3 - O - エチル - 2 , 4 - ジ - O - メチル -、 1 - [ N - [ 4 - [ 1 - [ 4 - ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] フェニル ] カーバメート ] - L - マンノピラノース ( U S 2 0 1 4 / 0 2 7 5 5 0 3 A 1 から公知 ) ( C A S 1 1 8 1 2 1 3 - 1 4 - 8 ) ; 8 - ( 2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ ) - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イル ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( C A S 1 2 5 3 8 5 0 - 5 6 - 4 )、 ( 8 - アンチ ) - 8 - ( 2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ ) - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イル ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( C A S 9 3 3 7 9 8 - 2 7 - 7 )、 ( 8 - シン ) - 8 - ( 2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - トリフルオロメチル - フェノキシ ) - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イル ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ( W O 2 0 0 7 0 4 0 2 8 0 A 1、 W O 2 0 0 7 0 4 0 2 8 2 A 1 から公知 ) ( C A S 9 3 4 0 0 1 - 6 6 - 8 ) 及び N - [ 3 - クロロ - 1 - ( 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - N - エチル - 3 - [ ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) チオ ] - プロパンアミド ( W O 2 0 1 5 / 0 5 8 0 2 1 A 1、 W O 2 0 1 5 / 0 5 8 0 2 8 A 1 から公知 ) ( C A S 1 4 7 7 9 1 9 - 2 7 - 9 ) 及び N - [ 4 - ( アミノチオキソメチル ) - 2 - メチル - 6 - [ ( メチルアミノ ) カルボニル ] フェニル ] - 3 - ブロモ - 1 - ( 3 - クロロ - 2 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ( C N 1 0 3 2 6 5 5 2 7 A から公知 ) ( C A S 1 4 5 2 8 7 7 - 5 0 - 7 )。

#### 【 0 2 3 5 】

未知若しくは非特異的作用機序を有する有効成分、例えばフェントリファニル、フェノキサクリム、シクロブレン、クロロベンジレート、クロルジメホルム、フルベンジミン、ジシクラニル、アミドフルメト、キノメチオネート、トリアラテン、クロチアゾベン、テトラスル、オレイン酸カリウム、石油、メトキサジアゾン、ゴシブルレ、フルテンジン、プロモプロピレート、氷晶石；

他の種類からの有効成分、例えばブタカルブ、ジメチラン、クロエトカルブ、ホスホカルブ、ピリミホス ( - エチル )、パラチオン ( - エチル )、メタクリホス、o - サリチル酸

10

20

30

40

50

イソプロピル、トリクロロホン、スルプロホス、プロパホス、セブホス、ピリダチオン、プロトエート、ジクロフェンチオン、デメトン - S - メチルスルホン、イサゾホス、シアノフェンホス、ジアリホス、カルボフェノチオン、アウタチオホス、アロムフェンピンホス ( - メチル )、アジンホス ( - エチル )、クロルピリホス ( - エチル )、ホスメチラン、ヨードフェンホス、ジオキサベンゾホス、ホルモチオン、ホノホス、フルピラゾホス、フェンスルホチオン、エトリムホス ;

有機塩素類、例えばカンフェクロル、リンダン、ヘプタクロル ; 又はフェニルピラゾール類、例えばアセトプロール、ピラフルプロール、ピリプロール、バニリプロール、シサプロニル ; 又はイソオキサゾリン類、例えばサロラネル、アフォキサラネル、ロチラネル、フルララネル ;

ピレスロイド類、例えば ( シス - 、 トランス - )、メトフルトリン、プロフルトリン、フルフェンプロックス、フルプロシトリネート、フブフェンプロックス、フェンフルトリン、プロトリフェンブト、ピレスメトリン、R U 1 5 5 2 5、テラレトリン、シス - レスメトリン、ヘプタフルスリン、ピオエタノメトリン、ピオペルメトリン、フェンピリトリン、シス - シベルメトリン、シス - ペルメトリン、クロシトリン、シハロトリン ( - )、クロバポルトリン又はハロゲン化炭化水素化合物 ( H C H 類 ) ;

ネオニコチノイド類、例えばニチアジン ;

ジクロロメゾチアズ、トリフルメゾピリム ;

大環状ラクトン類、例えばネマデクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、モキシデクチン、セラメクチン、エプリノメクチン、ドラメクチン、エマメクチン安息香酸塩 ; ミルベマイシン・オキシム ;

トリブレン、エポフェノナン、ジオフェノラン ;

生物剤、ホルモン類又はフェロモン類、例えば天然物、例えばツリングエンシン ( t h u r i n g i e n s i n )、コドレモン又はニーム成分 ;

ジニトロフェノール類、例えばジノカップ、ジノブトン、ピナバクリル ;

ベンゾイル尿素類、例えばフルアズロン、ペンフルロン ;

アミジン誘導体、例えばクロロメブホルム ( c h l o r m e b u f o r m )、シミアゾール、デミジトラズ ;

ビー・ハイブ・バロア ( B e e h i v e v a r r o a ) 殺ダニ剤、例えば有機酸、例えばギ酸、シュウ酸。

#### 【 0 2 3 6 】

動物衛生での使用に特に興味深い殺虫剤および殺ダニ剤の例には、特に下記のものなどがある [ すなわち、M e h l h o r n e t a l E n c y c l p a e d i c R e f e r e n c e o f P a r a s i t o l o g y 4 t h e d i t i o n ( I S B N 9 7 8 - 3 - 6 6 2 - 4 3 9 7 8 - 4 ) ]。

#### 【 0 2 3 7 】

節足動物リガンド依存性クロライドチャンネルでのエフェクター : クロルダン、ヘプタクロル、エンドクルファン ( e n d o c u l f a n )。ジエルドリン、プロモシクレン、トキサフェン、リンダン、フィプロニル、ピリプロール、シサプロニル、アフォキサラネル、フルララネル、サロラネル、ロチラネル、フルキサメタミド、プロフラニリド、アベルメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ミルベマイシン、モキシデクチン、セラメクチン ;

節足動物オクトパミン作動性受容体の調節剤 : アミトラズ、B T S 2 7 2 7 1、シミアゾール、デミディトラズ ;

節足動物電圧依存性ナトリウムチャンネルでのエフェクター : D D T、メトキシクロル、メタフルミゾン、インドキサカルブ、シネリン I、シネリン II、ジャスモリン I、ジャスモリン II、ピレトリン I、ピレトリン II、アレスリン、 - シベルメトリン、ピオアレトリン、 - シフルトリン、シフルトリン、シハロトリン、シベルメトリン、デルタメトリン、エトフェンプロックス、フェンバレレート、フルシトリネート、フルメトリン、ハルフェンプロックス、ペルメトリン、フェノトリン、レスメトリン、 - フルバリネ

10

20

30

40

50



ート、テトラメトリン；

節足動物ニコチン様コリン作動性シナプスでのエフェクター（アセチルコリンエステラーゼ、アセチルコリン受容体）：プロモプリピレート（bromoprypylate）、ベンジオカルブ、カルバリル、メトミル、プロマシル、プロボキスル、アザメチホス、クロルフェンビンホス、プロルピリホス、クマホス、シチオアート、ダイアジノン、ジクロルボス、ジクロトホス、ジメトエート、エチオン、ファミフル、フェニトロチオン、フェンチオン、ヘプテノホス、マラチオン、ナレド、ホスメット、ホキシム、フタロホス（phthalofos）、プロベタンホス、テメホス、テトラクロルビンホス、トリクロルホン、イミダクロプリド、ニテンピラム、ジノテフラン、スピノサド、スピネトラム；  
節足動物発達プロセスに対するエフェクター：シロマジン、ジシクラニル、ジフルベンズロン、フルアズロン、ルフェヌロン、トリフルムロン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、メトブレン、ピリプロキシフェン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、S-メトブレン、ピリプロキシフェン。

【0238】

本発明における更なる又は他の有効成分としての殺内寄生生物剤の群からの有効成分の例には、駆虫薬活性化化合物及び抗原虫活性化化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0239】

下記の殺線虫活性化化合物、殺吸虫活性化化合物及び/又は殺糸虫活性化化合物など（これらに限定されるものではない）の駆虫薬活性化化合物：

大環状ラクトン類からのもの、例えば：エプリノメクチン、アバメクチン、ネマデクチン、モキシデクチン、ドラメクチン、セラメクチン、レピメクチン、ラチデクチン（latidectin）、ミルベメクチン、イベルメクチン、エマメクチン、ミルベマイシン；  
ベンゾイミダゾール類およびプロベンゾイミダゾール類からのもの、例えば：オキシベンダゾール（oxibendazole）、メベンダゾール、トリクラベンダゾール（triclabendazole）、チオファネート（thiophanate）、パルベンダゾール（parbendazole）、オキシフェンダゾール（oxfendazole）、ネトビミン（netobimin）、フェンベンダゾール、フェバンテル、チアベンダゾール（thiabendazole）、シクロベンダゾール、カムベンダゾール、アルベンダゾールスルホキシド、アルベンダゾール、フルベンダゾール；

デプシペプチド類（depsipeptides）、好ましくは環状デプシペプチド類、特に24員環状デプシペプチド類からのもの、例えば：エモデプシド（emodepside）、PF1022A；

テトラヒドロピリミジン類からのもの、例えば：モランテル、ピランテル、オキサテル；  
イミダゾチアゾール類からのもの、例えば：ブタミソール、レバミソール、テトラミソール；

アミノフェニルアミジン類からのもの、例えば：アミダンテル、脱アシル化アミダンテル（dAMD）、トリベンジミジン；

アミノアセトニトリル類からのもの、例えば：モネパンテル（monepantel）；

パラヘルクアミド類からのもの、例えば：パラヘルクアミド、デルクアンテル；

サリチルアニリド類からのもの、例えば：トリプロムサラン、プロモキサニド、プロチアニド、クリオキサニド、クロサンテル、ニクロサミド、オキシクロザニド、ラフォキサニド；

置換フェノール類からのもの、例えば：ニトロキシニル、ピチオノール、ジソフェノール、ヘキサクロロフェン、ニクロホラン、メニクロホラン（meniclopholan）；

有機リン酸エステル類からのもの、例えば：トリクロルホン、ナフタロホス（naphthalofos）、ジクロルボス/DDVP、クルホメート、クマホス、ハロキソン；

ピペラジノン類/キノリン類からのもの、例えば：プラジクアンテル、エプシプランテル；  
ピペラジン類からのもの、例えば：ピペラジン、ヒドロキシジン；

テトラサイクリン類からのもの、例えば：テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、

10

20

30

40

50

ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン；  
 多様な他の種類からのもの、例えば：ブナミジン、ニリダゾール、レソランテル、オムファロチン、オルチプラズ、ニトロスカネート、ニトロキシニル (nitroxynile)、オキサムニキン、ミラサン (mirasan)、ミラシル (miracil)、ルカントン、ヒカントン、ヘトリン (hetolin)、エメチン、ジエチルカルバマジン、ジクロロフェン、ジアンフェネチド、クロナゼパム、ベフェニウム、アモスカネート (amoscanate)、クロルスロン。

【0240】

下記の有効成分など（これらに限定されるものではない）の本発明における抗原虫有効成分：

トリアジン類からのもの、例えば：ジクラズリル、ポナズリル、レトラズリル、トルトラズリル；

ポリエーテルイオノフォア類からのもの、例えば：モネンシン、サリノマイシン、マデュラマイシン、ナラシン；

大環状ラクトン類からのもの、例えば：ミルベマイシン、エリスロマイシン；

キノロン類からのもの、例えば：エンロフロキサシン、プラドフロキサシン (pradofloxacin)；

キニーネ類からのもの、例えば：クロロキン；

ピリミジン類からのもの、例えば：ピリメタミン；

スルホンアミド類からのもの、例えば：スルファキノキサリン、トリメトプリム、スルファクロジン (sulfaclozin)；

チアミン類からのもの、例えば：アンプロリウム；

リンコサミド類からのもの、例えば：クリンダマイシン；

カルバニリド類からのもの、例えば：イミドカルブ；

ニトロフラン類からのもの、例えば：ニフルチモックス；

キナゾリノンアルカロイド類からのもの、例えば：ハロフギノン；

多様な他の種類からのもの、例えば：オキサムニキン、パロモマイシン；

ワクチン類又は微生物からの抗原類からのもの、例えば：バベシア・カニス・ロッシ (Babesia canis rossii)、エイメリア・テネラ (Eimeria tenella)、エイメリア・プラエコクス (Eimeria praecox)、エイメリア・ネカトリクス (Eimeria necatrix)、エイメリア・ミチス (Eimeria mitis)、エイメリア・マキシマ (Eimeria maxima)、エイメリア・ブルネッティ (Eimeria brunetti)、エイメリア・アセルプリナ (Eimeria acervulina)、バベシア・カニス・ボゲリ (Babesia canis vogeli)、レイシュマニア・インファンツム (Leishmania infantum)、バベシア・カニス・カニス (Babesia canis canis)、ジクチオカウルス・ビビパルス (Dictyocaulus viviparus)。

【0241】

本発明において列記された他の又はさらなる有効成分は全て、それらの官能基によって可能である場合は、好適な塩基若しくは酸と適宜に塩を形成することができる。

【0242】

蠕虫感染の治療若しくは予防に有用な化合物を評価することが知られる標準的実験技術に基づき、標準的毒性試験によって及び動物における上記で確認した状態の治療の決定のための標準的薬理アッセイによって、及びこれらの結果とこれらの状態を治療するのに使用される既知の有効成分若しくは医薬の結果の比較によって、本発明の化合物の有効用量を各所望の適応症の治療のために容易に決定できる。これら状態の一つの治療で投与すべき有効成分の量は、用いられる特定の化合物及び用量単位、投与形態、治療期間、治療される対象者の年齢及び性別及び治療される状態の性質及び程度などを考慮して、広範囲で変動し得る。

10

20

30

40

50

## 【0243】

投与される有効成分の総量は、一般的に約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg/日の範囲である。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1～3回の投与から4週間毎に1回の投与の範囲である。さらに、対象者が一定期間薬物を投与されない「休薬日」が、薬理効果と耐受性の全体的バランスのために有益であり得る。さらに、対象者が4週間より長い期間にわたり1回治療を受ける、長期作用処置を行うことが可能である。単位用量が約0.5mg～約1500mgの有効成分を含み、1日1回以上又は1日1回未満投与することが可能である。静脈注射、筋肉注射、皮下注射及び非経口注射及び点滴法などの注射による投与のための平均1日用量は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重である。平均1日直腸投与法は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重である。平均1日膈投与法は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重である。平均1日局所投与法は、好ましくは1日1から4回投与で0.1～200mgである。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日用量を維持するのに必要なものである。平均1日吸入投与法は、好ましくは0.01～100mg/kg総体重である。

10

## 【0244】

当然のことながら、各対象者についての特定の開始及び連続投与法は、担当診断医によって決定される状態の性質及び重度、用いる特定の化合物の活性、対象者の年齢及び全身状態、投与時間、投与経路、薬物排泄速度、薬物併用などに従って変わる。所望の処置方法及び本発明の化合物又はその医薬として許容される塩又はエステル又は組成物の投与回数は、従来の治療試験を使用して当業者が決定できる。

20

## 【0245】

## 実験の部

本願に記載の発明の各種態様を、下記の実施例によって説明するが、それらの実施例はいかなる形でも当該発明を限定するものではない。

## 【0246】

本明細書に記載の試験実験例は、本発明を説明するものであり、本発明は提供される実施例に限定されるものではない。

## 【0247】

## 実験の部 - 一般的部分

実験の部に合成が記載されていない試薬はいずれも、市販されているか、公知の化合物であり、当業者によって公知の方法により、公知の化合物から形成することができる。

30

## 【0248】

本発明の方法に従って製造される化合物及び中間体は、精製を必要とする場合がある。有機化合物の精製は、当業者には公知であり、当化合物を精製する方法はいくつかあり得る。場合により、精製が必要ないことがある。場合により、その化合物は結晶化によって精製することができる。場合により、好適な溶媒を用いて、不純物を攪拌除去することができる。場合により、その化合物は、Biotage自動精製装置システム(SP4(登録商標)又はIsolera Four(登録商標))及びヘキサン/酢酸エチル又はジクロロメタン/メタノールの勾配などの溶離液と組み合わせた例えばプレパックシリカゲルカートリッジ、例えばBiotage SNAPカートリッジKP-Sil(登録商標)又はKP-NH(登録商標)を用いるクロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することができる。場合により、化合物は、例えば、好適なプレパック逆相カラム及び水及びアセトニトリルの勾配などの溶離液(トリフルオロ酢酸、ギ酸又はアンモニア水などの添加物を含んでも良い)と組み合わせたダイオードアレイ検出器及び/又はオンラインエレクトロスプレーオン化質量分析装置を搭載したWaters自動精製装置を用いる分取HPLCによって精製することができる。

40

## 【0249】

場合により、上記の精製方法は、塩の形態での、十分に塩基性若しくは酸性官能性を有する本発明の化合物、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合は例えばトリフル

50

オロ酢酸塩若しくはギ酸塩、又は十分に酸性である本発明の化合物の場合、例えばアンモニウム塩を提供することができる。この種類の塩は、当業者に公知の各種方法によって、それぞれその遊離塩基若しくは遊離酸に変換することができるか、その後の生物アッセイで塩として用いることができる。理解すべき点として、単離及び本明細書に記載の本発明の化合物の特定の形（例えば、塩、遊離塩基など）は、必ずしも、比生物活性を定量するために当該化合物を生物アッセイで用いることができる唯一の形態とは限らない。

【0250】

分析及びクロマトグラフィー法

分析及び分取液体クロマトグラフィー

分析（UP）LC-MSを、下記のような異なる装置によって行った。質量（m/z）は、負モードが示されていない限り（ESI<sup>-</sup>）、正モードエレクトロスプレーイオン化から報告される。

10

【0251】

方法L0：

log P値の測定は、EEC指針79/831添付書類V.A8に従って、下記の方法を用いる逆相カラムでのHPLC（高速液体クロマトグラフィー）によって行った。

【0252】

[a] log P値は、溶離液として0.1%ギ酸水溶液及びアセトニトリル（10%アセトニトリルから95%アセトニトリルの直線勾配）を使用し、酸性範囲でのLC-UV測定によって求める。

20

【0253】

[b] log P値は、溶離液として0.001M酢酸アンモニウム水溶液及びアセトニトリル（10%アセトニトリルから95%アセトニトリルの直線勾配）を使用し、中性範囲でのLC-UV測定によって求める。

【0254】

較正は、log P値が既知である直鎖アルカン-2-オン類（3~16個の炭素原子）を用いて実施した（連続するアルカノン間の線形補間を行って保持時間を用いてlog P値を測定）。ラムダマックス値は、200nm~400nmのUVスペクトラム及びクロマトグラフィーシグナルのピーク値を用いて決定した。

【0255】

M+1（又はM+H）は、それぞれ、エレクトロスプレーイオン化による質量分析において観察された、分子イオンピーク+又は-1a.m.u.（原子質量単位）を意味する（ESI<sup>+</sup>又は-）。

30

【0256】

方法L1：

MS装置型：Agilent Technologies 6130四重極LC-MS；HPLC装置型：Agilent Technologies 1260 Infinity；カラム：Waters XSelect（C18、30×2.1mm、3.5μ）；流量：1mL/分；カラム温度：35；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；直線勾配：t=0分5%A、t=1.6分98%A、t=3分98%A；検出：DAD（220-320nm）；検出：MSD（ESI<sup>pos/neg</sup>）質量範囲：100-800；検出：ELSD（PL-ELS2100）；ガス流量1.2mL/分、ガス温度：70、neb：50。

40

【0257】

方法L2：

MS装置型：Agilent Technologies 6130四重極LC-MS；HPLC装置型：Agilent Technologies 1260 Infinity；カラム：Waters XSelect（C18、50×2.1mm、3.5μ）；流量：0.8mL/分；カラム温度：35；溶離液A：0.1%ギ酸/アセトニトリル；溶離液B：0.1%ギ酸水溶液；直線勾配：t=0分5%A、t=3.5分98%A、t

50

= 6分98%A; 検出: DAD(220-320nm); 検出: MSD(ESIpos/neg) 質量範囲: 100-800; 検出: ELSD(PL-ELS2100); ガス流量 1.2mL/分、ガス温度: 70、neb: 50。

## 【0258】

方法L3:

MS装置型: Agilent Technologies LC/MSD SL; HPLC装置型: Agilent Technologies 1100シリーズ; カラム: Waters XSelect(C18、30x2.1mm、3.5μ); 流量: 1mL/分; カラム温度: 25、溶離液A: 95%アセトニトリル+5%10mM重炭酸アンモニウム水溶液、溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液pH=9.0; 直線勾配: t=0分5%A、t=1.6分98%A、t=3分98%A; 検出: DAD(220-320nm); 検出: MSD(ESIpos/neg) 質量範囲: 100-800。

10

## 【0259】

方法L4:

MS装置型: Agilent Technologies LC/MSD SL; HPLC装置型: Agilent Technologies 1100シリーズ; カラム: Waters XSelect(C18、50x2.1mm、3.5μ); 流量: 0.8mL/分; カラム温度: 25; 溶離液A: 95%アセトニトリル+5%10mM重炭酸アンモニウム水溶液; 溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液pH=9.0; 直線勾配: t=0分5%A、t=3.5分98%A、t=6分98%A; 検出: DAD(220-320nm); 検出: MSD(ESIpos/neg) 質量範囲: 100-800。

20

## 【0260】

方法L5:

装置型: Reveleris(商標名)フラッシュクロマトグラフィシステム; カラム: Reveleris(商標名)C18 Flashカートリッジ; 4g、流量18mL/分; 12g、流量30mL/分; 40g、流量40mL/分; 80g、流量60mL/分; 120g、流量80mL/分; 溶離液A: 0.1%ギ酸/アセトニトリル; 溶離液B: 0.1%ギ酸水溶液; 勾配: t=0分5%A、t=1分5%A、t=13分100%A、t=16分100%A; 検出: UV(200-360nm)、ELSD。

## 【0261】

30

方法L6:

装置型: Reveleris(商標名)フラッシュクロマトグラフィシステム; カラム: GraceResolv(商標名)シリカカートリッジ; 4g、流量15mL/分; 12g、流量28mL/分; 24g、流量30mL/分; 40g、流量40mL/分; 80g、流量55mL/分; 120g、流量80mL/分及びDavisil(商標名)クロマトグラフィシリカメディア(LC60A20-45ミクロン); 300g、流量70mL/分; 500g、流量70mL/分; 溶離液: 実験参照; 検出: UV(200-360nm)、ELSD。

## 【0262】

方法L7:

装置型: Buchi Pump Manager C-615、Buchi Pump Module C-601; カラム: GraceResolv(商標名)シリカカートリッジ; 4g、流量15mL/分; 12g、流量28mL/分; 24g、流量30mL/分; 40g、流量40mL/分; 80g、流量55mL/分; 120g、流量80mL/分及びDavisil(商標名)クロマトグラフィシリカメディア(LC60A20-45ミクロン); 300g、流量70mL/分; 500g、流量70mL/分; 溶離液: 実験参照; 検出: TLCプレート; TLCシリカゲル60 F254(Merck)。

40

## 【0263】

方法L8:

MS装置型: Agilent Technologies 6130四重極LC-MS; H

50

PLC装置型: Agilent Technologies 1260 Infinity ; カラム: Waters XSelect (C18、50×2.1mm、3.5μ) ; 流量: 0.8mL/分 ; カラム温度: 35 ; 溶離液A: 0.1%ギ酸/アセトニトリル ; 溶離液B: 0.1%ギ酸水溶液 ; 直線勾配: t = 0分5% A、t = 3.5分98% A、t = 8分98% A ; 検出: DAD (220 - 320nm) ; 検出: MSD (ESIpos/neg) 質量範囲: 100 - 800 ; 検出: ELSD (PL-ELS2100) ; ガス流量 1.2mL/分、ガス温度: 70、neb: 50。

## 【0264】

方法L9:

MS装置型: Agilent Technologies G1956B四重極LC-MS ; HPLC装置型: Agilent Technologies 1200分取LC ; カラム: Waters Sunfire (C18、150×19mm、5μ) ; 流量: 25mL/分 ; カラム温度: RT ; 溶離液A: 0.1%ギ酸/アセトニトリル ; 溶離液B: 0.1%ギ酸水溶液 ; 検出: DAD (220 - 320nm) ; 検出: MSD (ESIpos/neg) 質量範囲: 100 - 800 ; MS及びDADに基づくフラクションコレクション、又はMS装置型: ACQ-SQD2 ; HPLC装置型: Watersモジュラー分取HPLCシステム ; カラム: Waters XSelect (C18、150×19mm、10μm) ; 流量: 24mL/分分取ポンプ、1mL/分負荷ポンプ ; カラム温度: RT ; 溶離液A: 0.1%ギ酸/アセトニトリル ; 溶離液B: 0.1%ギ酸水溶液 ; 検出: DAD (220 - 320nm) ; 検出: MSD (ESIpos/neg) 質量範囲: 100 - 800 ; MS及びDADに基づくフラクションコレクション。

10

20

## 【0265】

方法L10:

MS装置型: Agilent Technologies G1956B四重極LC-MS ; HPLC装置型: Agilent Technologies 1200分取LC ; カラム: Waters XSelect (C18、150×19mm、5μ) ; 流量: 25mL/分 ; カラム温度: RT ; 溶離液A: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH = 9.0、溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH = 9.0 ; 検出: DAD (220 - 320nm) ; 検出: MSD (ESIpos/neg) 質量範囲: 100 - 800 ; MS及びDADに基づくフラクションコレクション、又はMS装置型: ACQ-SQD2 ; HPLC装置型: Watersモジュラー分取HPLCシステム ; カラム: Waters XSelect (C18、150×19mm、10μm) ; 流量: 24mL/分分取ポンプ、1mL/分負荷ポンプ ; カラム温度: RT ; 溶離液A: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH = 9.5、溶離液B: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 pH = 9.5 ; 検出: DAD (220 - 320nm) ; 検出: MSD (ESIpos/neg) 質量範囲: 100 - 800 ; MS及びDADに基づくフラクションコレクション。

30

## 【0266】

方法L11:

装置型: Reveleris Prep ; 検出: UV (220 - 360nm)、ELSD ; カラム: XSelect (商標名) CSH C18、145×25mm、10μ又はGEMINI (商標名) C18、185×25mm、10μ ; 流量: 40mL/分 ; 溶離液A: 10mM重炭酸アンモニウム水溶液 (pH = 9.0)、溶離液B: 99%アセトニトリル+1%10mM重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル又は溶離液A: 250mMアンモニア水、溶離液B: 250mMアンモニア/アセトニトリル。

40

## 【0267】

方法L12:

MS装置型: Agilent Technologies LC/MSD SL ; HPLC装置型: Agilent Technologies 1100シリーズ ; カラム: Phenomenex Gemini NX (C18、50×2.0mm、3.0μ) ; 流量: 0.

50

8 mL / 分；カラム温度：25；溶離液A：95%アセトニトリル + 5% 10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液 pH = 9.0；溶離液B：10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液 pH = 9.0；直線勾配：t = 0分5%A、t = 3.5分98%A、t = 6分98%A；検出：DAD (220 - 320 nm)；検出：MSD (ESI positive / negative) 質量範囲：100 - 800。

【0268】

#### GC - MS方法

装置：GC：Agilent 6890N、FID：検出温度：300 及びMS：5973MSD、EI - positive、検出温度：280 質量範囲：50 - 550；カラム：RXi - 5MS 20m、ID 180 μm、df 0.18 μm；平均速度：50 cm / s；注入体積：1 μL；インジェクター温度：250；分割比：20 / 1；キャリアガス：He。

10

【0269】

#### 方法S：

開始温度：60；開始時間：1.0分；溶媒ディレー：1.3分；速度50 / 分；最終温度250；最終時間3.5分。

【0270】

#### 方法A：

開始温度：100；開始時間：1.5分；溶媒ディレー：1.3分；速度75 / 分；最終温度250；最終時間2.5分。

20

【0271】

#### 方法C：

開始温度：100；開始時間：1.0分；溶媒ディレー：1.3分；速度75 / 分；最終温度280；最終時間2.6分。

【0272】

#### 方法U：

開始温度：100；開始時間：1.0分；溶媒ディレー：1.3分；速度120 / 分；最終温度280；最終時間6.5分。

【0273】

#### 1H - NMRデータ

30

化学シフト ( ) は百万分率 [ ppm ] で示し；次の略称：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、br. = 広いを用い；カップリング定数はヘルツ [ Hz ] で示す。

【0274】

#### 方法1

1H - NMRデータは、Bruker Avance 400 (フローセル (60 μL 体積) を搭載)、又は1.7 mm cryo CPTCIプローブヘッドを搭載したBruker AVIII 400、又は5 mm cryo TCIプローブヘッドを搭載したBruker AVII 600 (600.13 MHz)、又は基準 (0.0) としてのテトラメチルシラン及び溶媒CD<sub>3</sub>CN、CDCl<sub>3</sub> 又はD<sub>6</sub>-DMSOを用いる5 mm cryo CPMNPプローブヘッドを搭載したBruker AVIII 600 (601.6 MHz) を用いて測定した。

40

【0275】

#### 方法2

或いは、1H - 及び13C - NMR装置型：Bruker DMX 300 (1H NMR：300 MHz；13C NMR：75 MHz)、Bruker Avance III 400 (1H NMR：400 MHz；13C NMR：100 MHz) 又はBruker 400 UltraShield (1H NMR：400 MHz；13C NMR：100 MHz)；内部標準：テトラメチルシラン。

【0276】

50

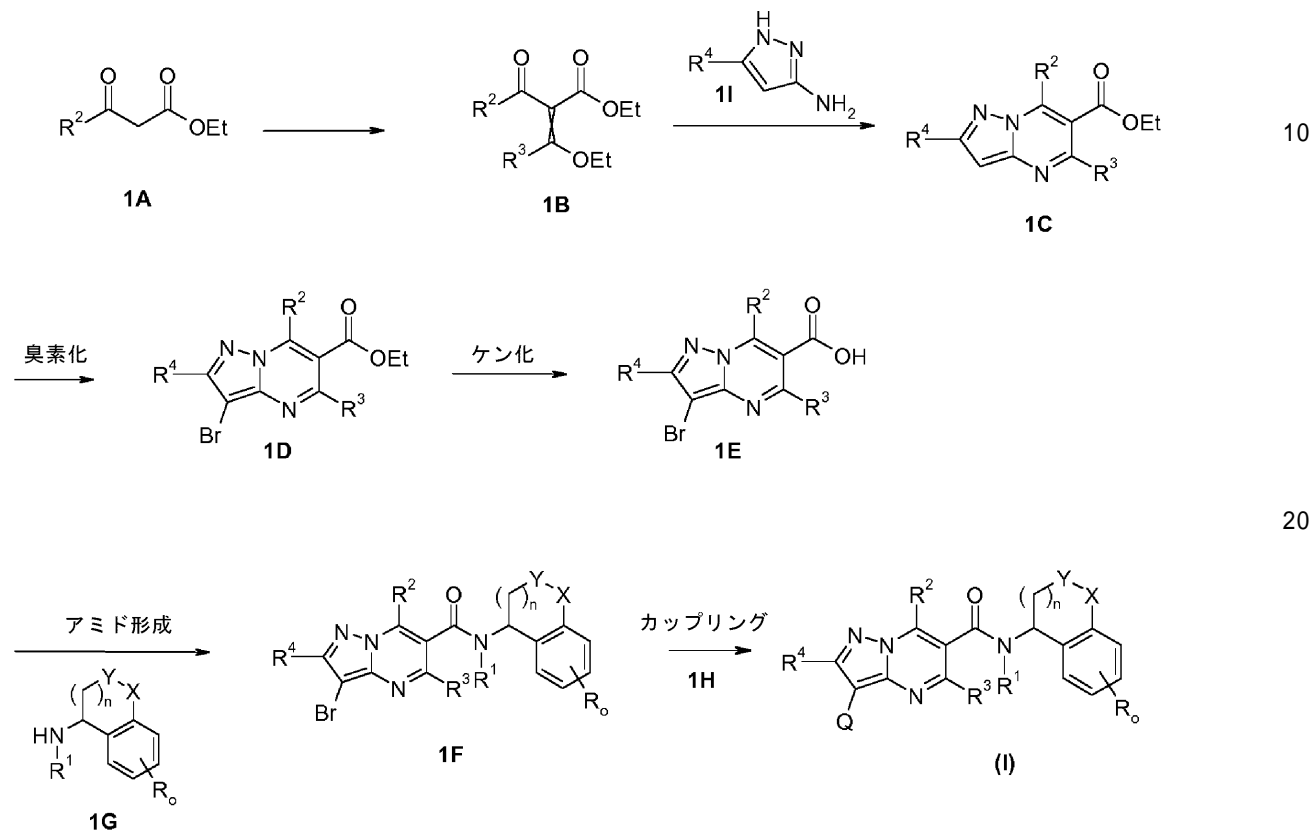
## 実験の部 - 一般手順

式 ( I ) の化合物の合成は、下記の図式 ( 図式 1 ~ 図式 9 ) に従って、又はそれに類する方法で行うことができる。

【 0 2 7 7 】

## 図式 1

【 化 6 7 】



【 0 2 7 8 】

- ケトエステル 1 A は、オルトギ酸エステルとの反応によって、相当するエチルエトキシメチレンアセトアセテート 1 B に変換することができる。ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 1 C は、例えば *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2011, 47, 321-331 に記載の方法に従って、エチルエトキシメチレンアセトアセテート 1 B の 3 - 置換された 5 - アミノピラゾール 1 I との縮合によって合成することができる。

【 0 2 7 9 】

ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 1 C の 3 位を、N - プロモコハク酸イミドを用いて官能化して多用途の 3 - プロモ類縁体 1 D とすることができる。次に、エチルエステル 1 D を、例えば水酸化リチウムでケン化することで、容易に、相当するカルボン酸 1 E が得られる。ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンカルボキサミド 1 F は、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせてカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N - ( 3 - ジメチルアミノイソプロピル ) - N - エチルカルボジイミド - 塩酸塩 ( EDC ) と組み合わせてカルボン酸からのアミド形成を介してアミドカップリング条件によって得られる。同様の合成が、例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 3563-3567 に記載されている。

【 0 2 8 0 】

*Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 412-443 又は WO 2014 070978 に記載の方法に従って、中間体 1 F のボロン酸若しくはボロン酸エステル 1

10

20

30

40

50

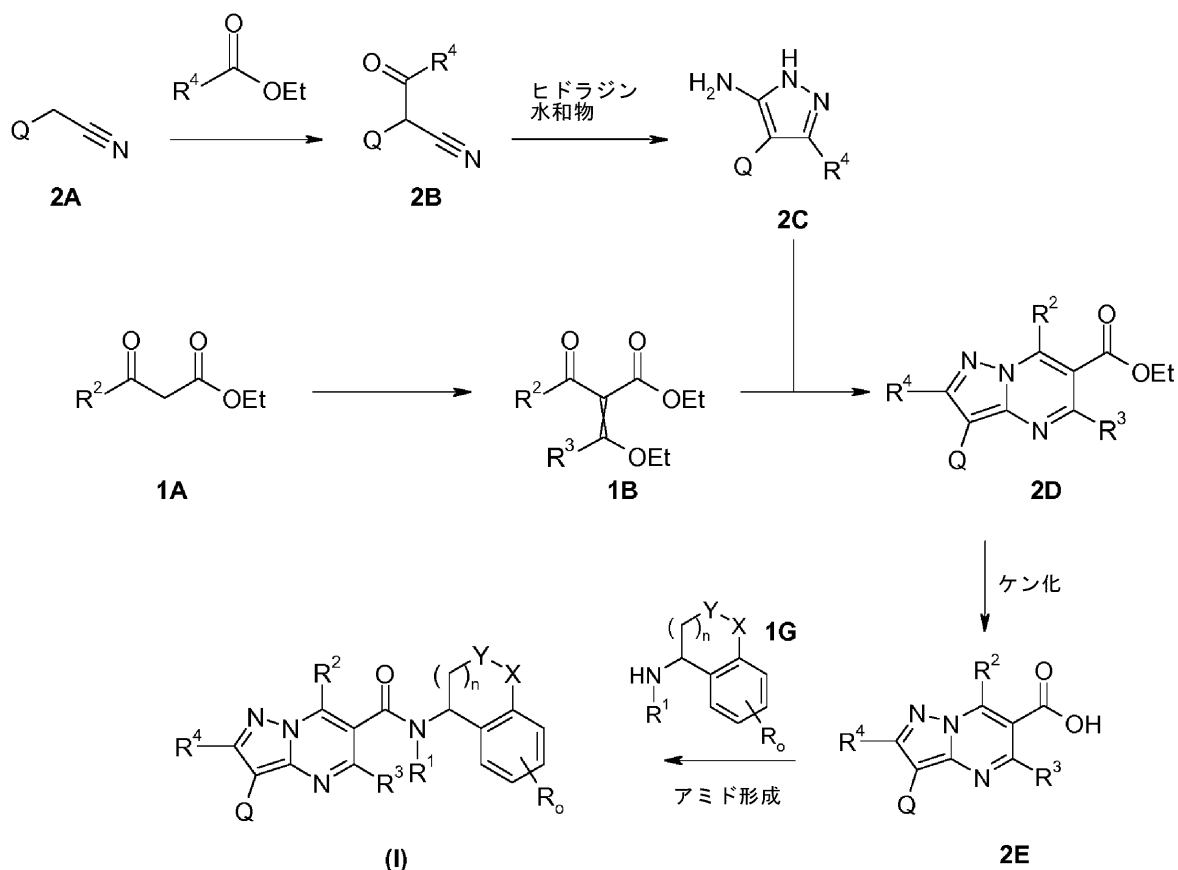


H Q - B (OR)<sub>2</sub> (R = H ; R = Me 又は R , R = ピナコラート) とのスズキ交差カップリング反応によって、最終化合物 (I) が得られる。

【0281】

図式 2

【化68】



【0282】

4 - アリールアミノピラゾール 2 C を、例えば *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2014, 24, 5478 に記載の方法に従って、カルボン酸エチルとの縮合及びそれに続くヒドラジンの環化によって相当するアリールアセトニトリル 2 A から誘導する。

【0283】

例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 3563 - 3567 に記載の方法に従って、エチルエトキシメチレンアセトアセテート 1 B の 4 - アリールアミノピラゾール 2 C との縮合によって、ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 2 D を得る。

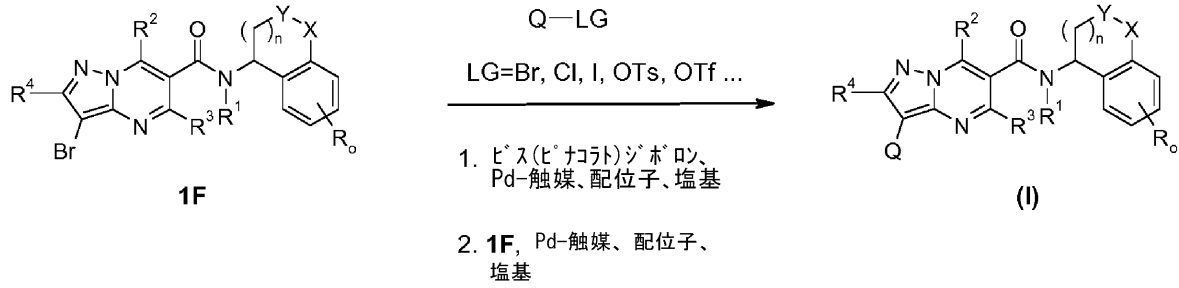
【0284】

エチルエステル 2 D の、例えば水酸化リチウムによるケン化によって、相当するカルボン酸 2 E を得た。最終のピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンカルボキサミド (I) を、アミドカップリング条件によって、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N - ( 3 - ジメチルアミノイソプロピル ) - N - エチルカルボジイミド - 塩酸塩 ( EDC ) と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して得る。同様の合成が、例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 3563 - 3567 に記載されている。

【0285】

図式 3

## 【化69】



10

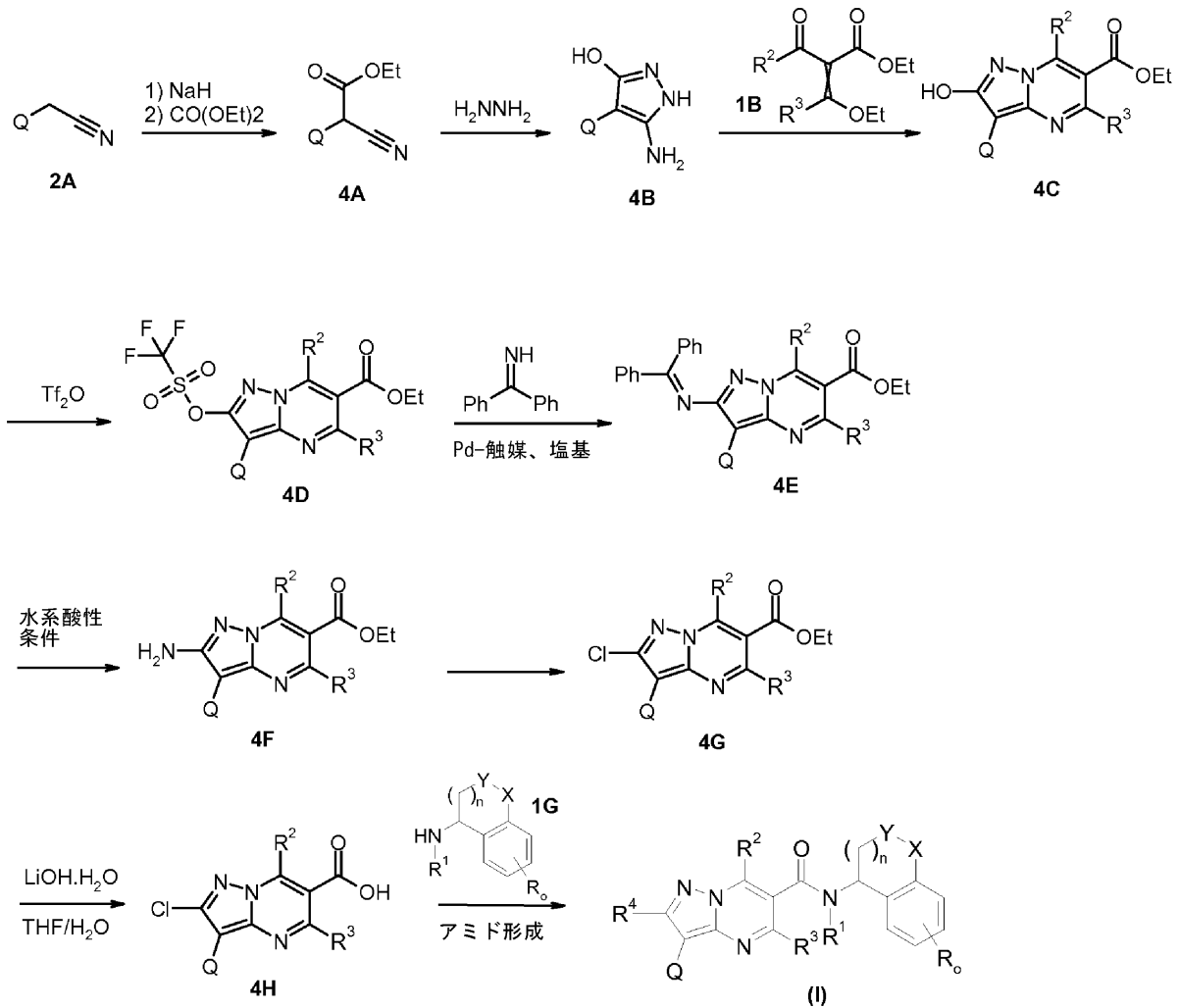
## 【0286】

Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 412-443 又は WO 2014 070978 に記載の方法に従って、中間体 1F のイン・サイトツで生成されたボロン酸又はボロン酸エステル Q-B(OR)<sub>2</sub> (R=H; R=Me 又は R, R=ピナコラート) とのスズキ交差カップリング反応によって、最終化合物 (I) が得られる。

## 【0287】

図式 4 (R<sup>4</sup> = Cl)

## 【化70】



20

30

40

## 【0288】

4-アリールヒドロキシアミノピラゾール 4B を、炭酸ジエチルとの縮合及びそれに続く環化により、相当するアリールアセトニトリル 2A から誘導する。例えば、Journal of Medicinal Chemistry 2012、55、3563-3566

50

7に記載の方法に従って、エチルエトキシメチレンアセトアセテート1Bを4-アリアルヒドロキシアミノピラゾール4Bと縮合させることで、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン4Cを得る。

【0289】

ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン4Cを、相当するトリフレート4Dに変換することができる。4Dのベンゾフェノンイミンとのバックワルド-ハートウィグカップリングによって4Eを得て、それをアミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン4Fに変換することができる。4Fのサンドマイヤー反応によって、クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン4Gを得る。

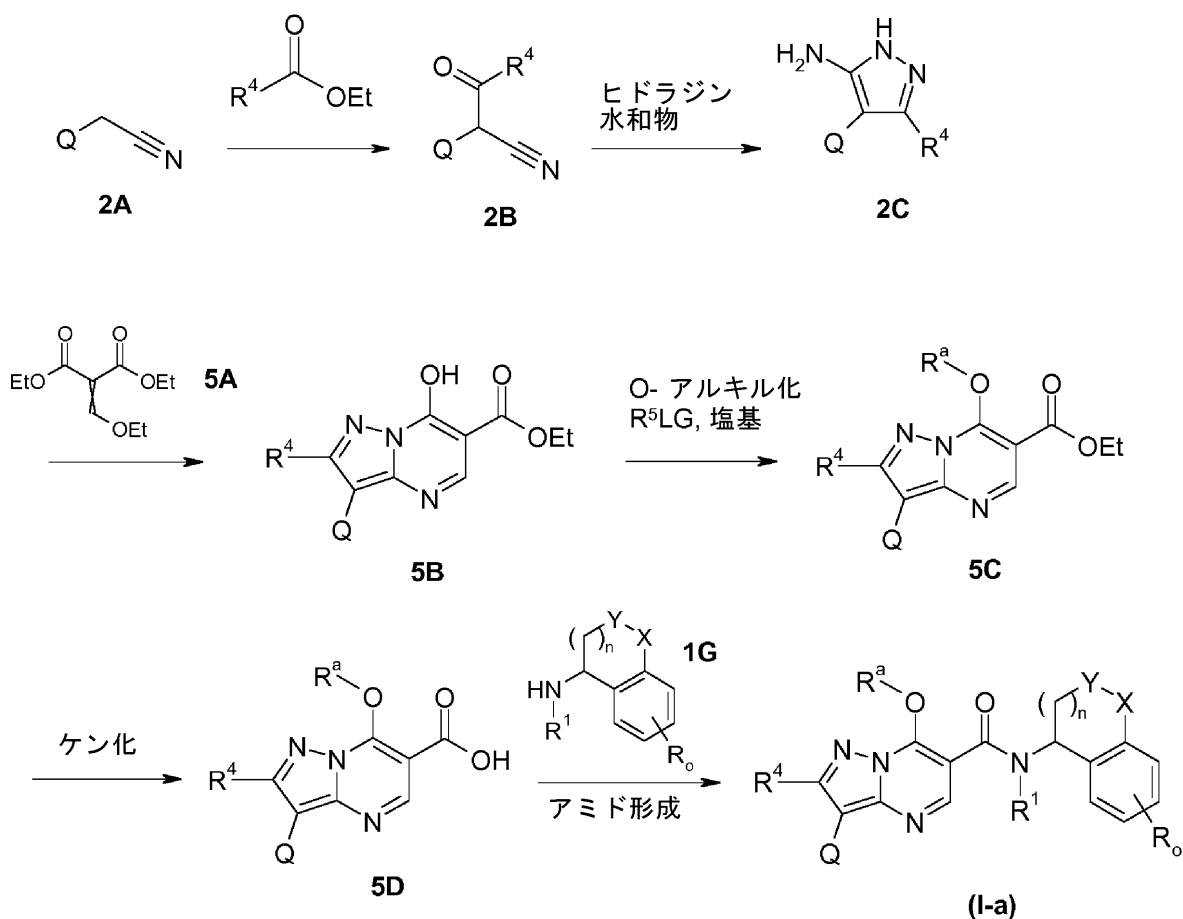
【0290】

例えば水酸化リチウムによるエチルエステル4Gのケン化によって容易に、相当するカルボン酸4Hが得られた。最終のピラゾロ[1,5-a]ピリミジンカルボキサミド(I-a)が、アミドカップリング条件により、例えば塩基性条件下でアミン1G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン1G及び脱水試薬、例えばN-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N-エチルカルボジイミド-塩酸塩(EDC)と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して得られる。同様の合成が、例えばJournal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563-3567に記載されている。

【0291】

図式5 (R<sup>2</sup> = R<sup>a</sup>O- / アルコキシ)

【化71】



【0292】

4-アリアルアミノピラゾール2Cを、例えばBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2014, 24, 5478に記載の方法に従って、カルボン酸エチルとの縮合及びそれに続くヒドラジンとの環化によって相当す

るアリールアセトニトリル 2 A から誘導する。

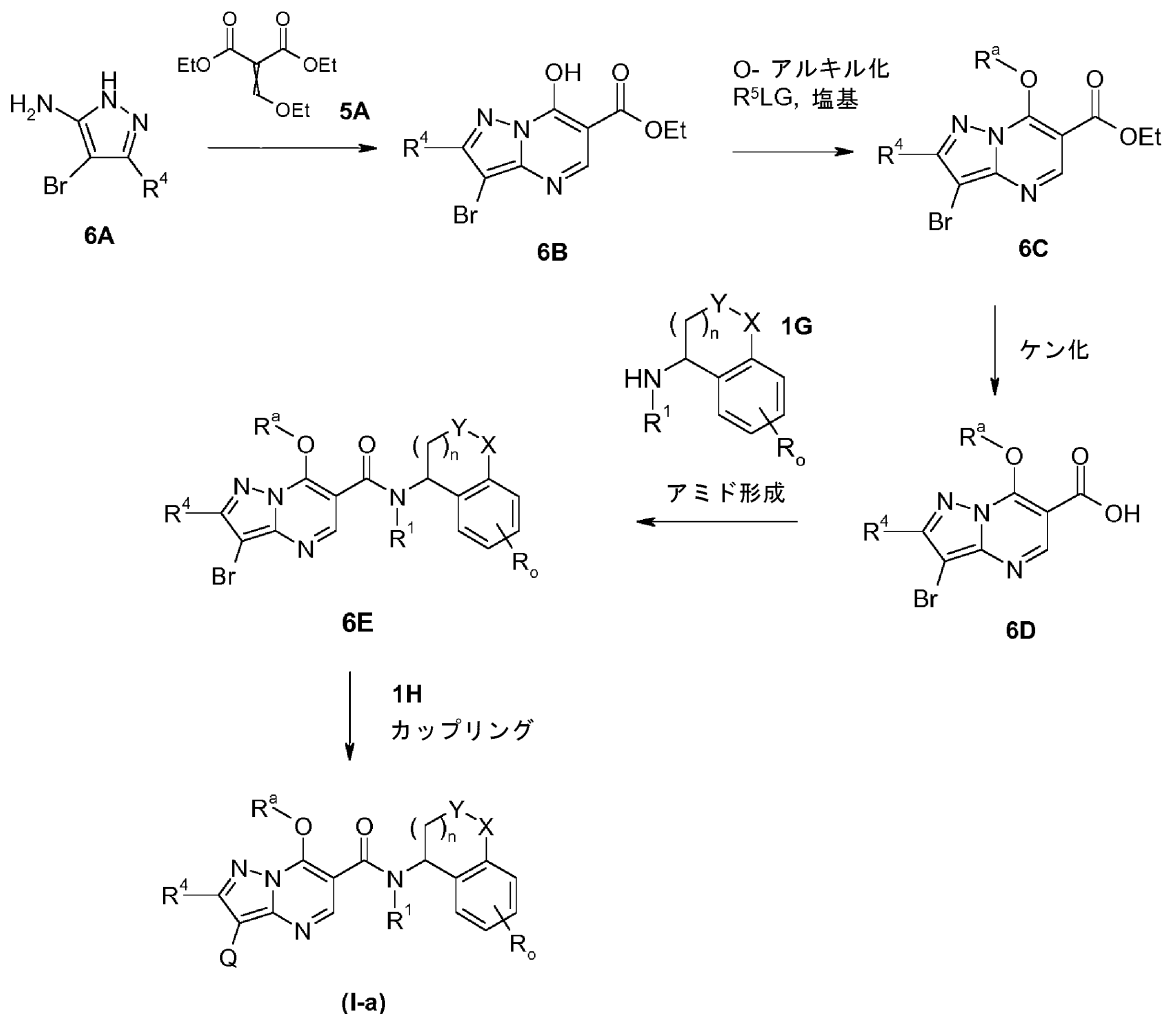
【 0 2 9 3 】

5 A の 3 - 置換 5 - アミノピラゾール 2 C との縮合によって、ヒドロキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 5 B を合成することができる。次に、アルキル化試薬及び塩基を用いてヒドロキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 5 B をアルキル化することで、アルコキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 5 C を得る。例えば水酸化リチウムによるエチルエステル 5 C のケン化によって容易に、相当するカルボン酸 5 D が得られた。最終のピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンカルボキサミド ( I - a ) が、アミドカップリング条件により、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N - ( 3 - ジメチルアミノイソプロピル ) - N - エチルカルボジイミド - 塩酸塩 ( E D C ) と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して得られる。同様の合成が、例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 3563 - 3567 に記載されている。

【 0 2 9 4 】

図式 6 ( R<sup>2</sup> = R<sup>a</sup>O - / アルコキシ )

【 化 7 2 】



【 0 2 9 5 】

5 A の 3 - 置換 4 - ブロモ - 5 - アミノピラゾール 6 A との縮合によって、ヒドロキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 6 B を合成することができる。次に、アルキル化試薬及び塩基を用いてヒドロキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 6 B をアルキル化することで、アルコキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 6 C を得る。例えば水酸化リチウムによるエチルエステル 6 C のケン化によって容易に、相当するカルボン酸 6 D が得られた。

10

20

30

40

50

カルボキサミド中間体 6 E が、アミドカップリング条件により、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N - ( 3 - ジメチルアミノイソプロピル ) - N - エチルカルボジイミド - 塩酸塩 ( EDC ) と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して、6 D から得られる。同様の合成が、例えば Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563 - 3567 に記載されている。

【 0 2 9 6 】

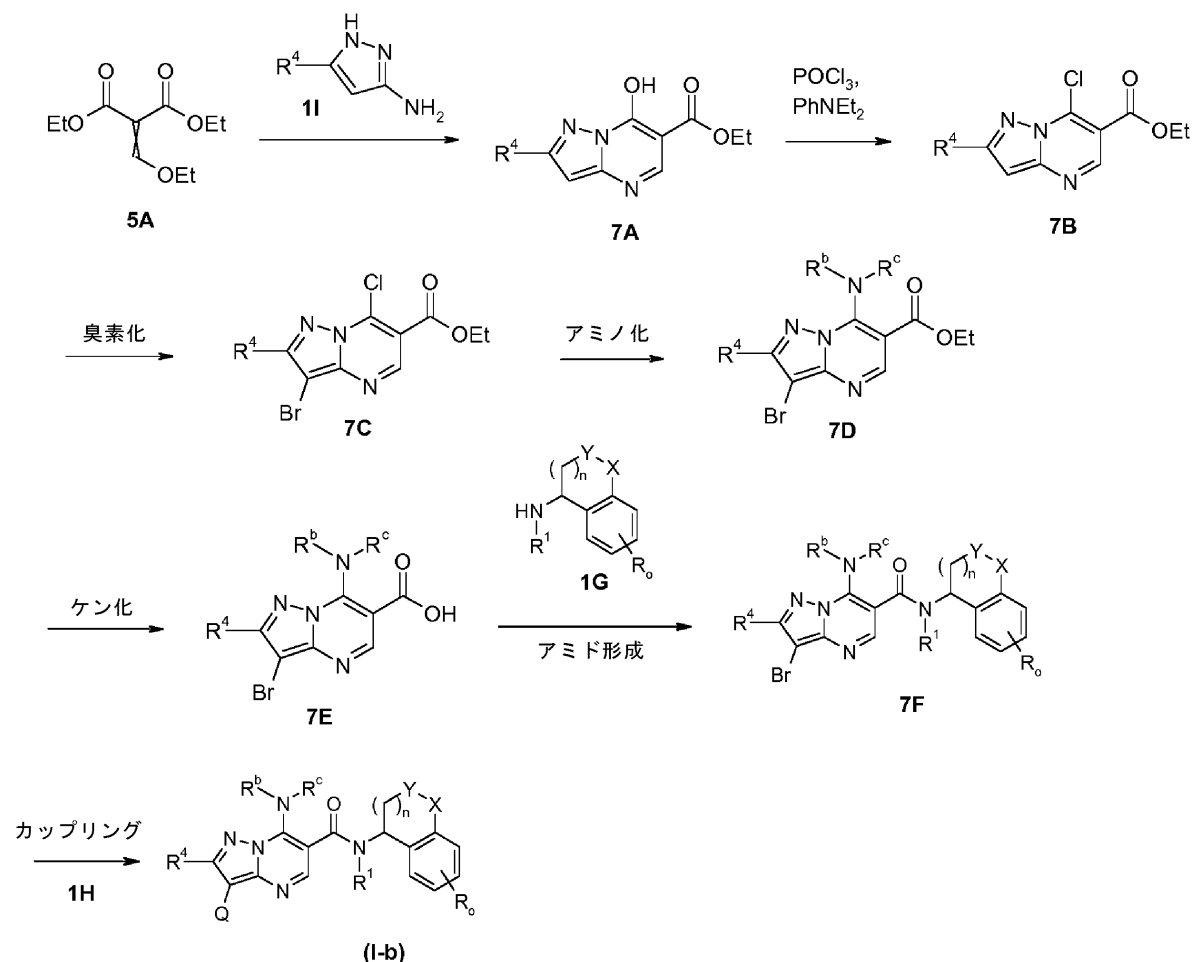
Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 412 - 443 又は WO 2014 070978 に記載の方法に従って、中間体 7 E のボロン酸又はボロン酸エステル 1 H Q - B ( OR )<sub>2</sub> ( R = H ; R = Me 又は R, R = ピナコラート ) とのスズキ交差カップリング反応によって、最終化合物 ( I - a ) が得られる。

10

【 0 2 9 7 】

図式 7 ( R<sup>2</sup> = N R<sup>b</sup> R<sup>c</sup> )

【 化 7 3 】



【 0 2 9 8 】

ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 7 A を、5 A の 3 - 置換 5 - アミノピラゾール 1 I との縮合によって合成することができる。例えば WO 2011 / 08689 に記載されているように、POCl<sub>3</sub> などの塩素化試薬を用いることで、7 A のヒドロキシル基を、相当するクロロ誘導体 7 B に変換することができる。ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 7 B の 3 位を、N - プロモコハク酸イミドを用いて官能化することで、多用途の 3 - プロモ類縁体 7 C とすることができる。

【 0 2 9 9 】

7 C のアミノ化によって、相当する 7 - アミノピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン 7 D が得られる。例えば三臭化ホウ素によるエチルエステル 7 D のケン化によって、相当するカ

50

ルボン酸 7 E が得られた。

【 0 3 0 0 】

ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンカルボキサミド 7 F が、アミドカップリング条件により、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N - ( 3 - ジメチルアミノイソプロピル ) - N - エチルカルボジイミド - 塩酸塩 ( E D C ) と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して得られる。同様の合成が、例えば *Journal of Medicinal Chemistry* 2012, 55, 3563 - 3567 に記載されている。

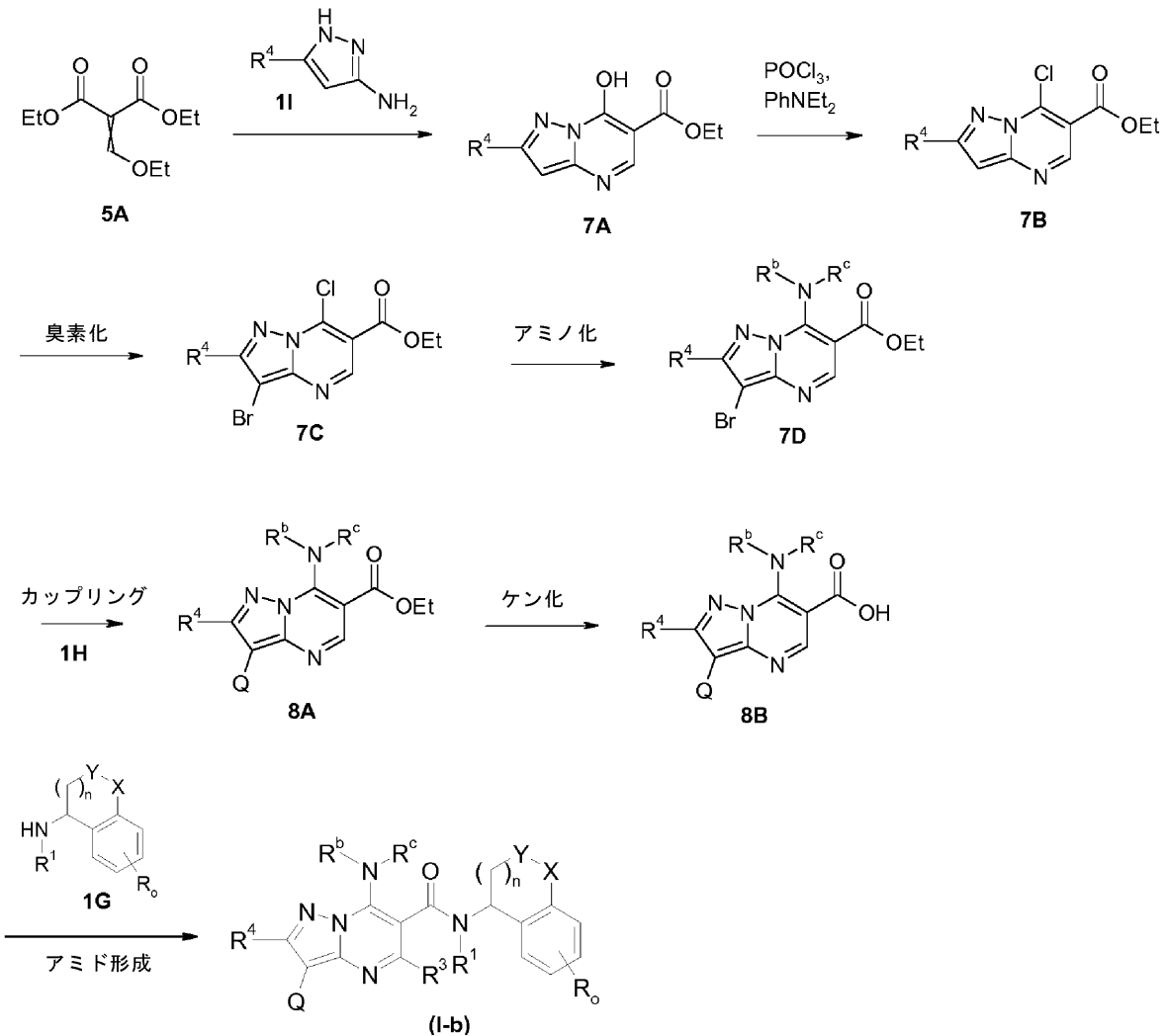
【 0 3 0 1 】

*Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 412 - 443 又は WO 2014 070978 に記載の方法に従って、中間体 7 E のボロン酸又はボロン酸エステル 1 H Q - B ( O R ) <sub>2</sub> ( R = H ; R = Me 又は R , R = ピナコラート ) とのスズキ交差カップリング反応によって、最終化合物 ( I - b ) が得られる。

【 0 3 0 2 】

図式 8 ( R <sup>2</sup> = N R <sup>b</sup> R <sup>c</sup> )

【 化 7 4 】



【 0 3 0 3 】

*Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 412 - 443 又は WO 2014 070978 に記載の方法に従って、中間体 7 D のボロン酸又はボロン酸エステル 1 H Q - B ( O R ) <sub>2</sub> ( R = H ; R = Me 又は R , R = ピナコラート ) とのスズキ交差カップ

10

20

30

40

50

リング反応によって、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 8 A が得られる。例えば三臭化ホウ素によるエチルエステル 8 A のケン化によって、相当するカルボン酸 8 B が得られた。

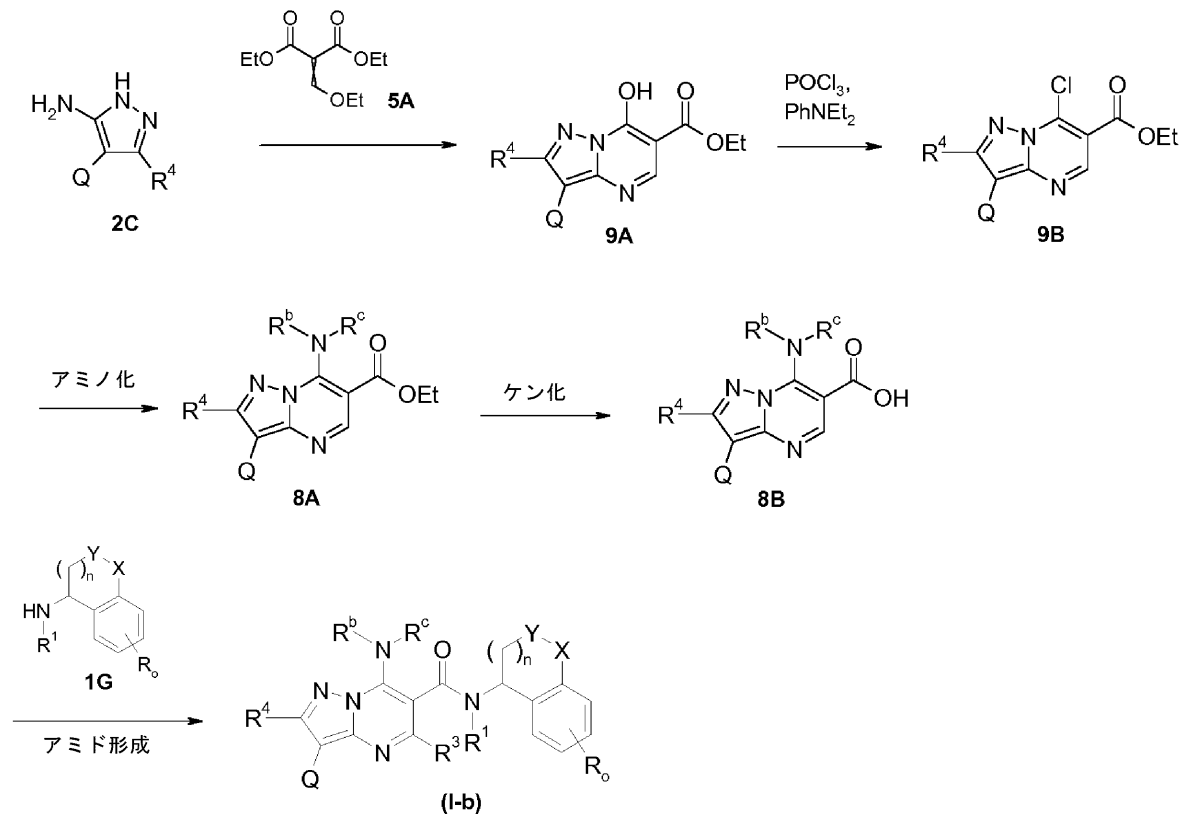
【0304】

最終のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (I-b) が、アミドカップリング条件により、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N-エチルカルボジイミド-塩酸塩 (EDC) と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して 8 B から得られる。同様の合成が、例えば Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563-3567 に記載されている。

【0305】

図式 9 (R<sup>2</sup> = NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>)

【化 7 5】



【0306】

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 9 A を、マロン酸エステル誘導体 5 A のプレ-Q-置換された 5-アミノピラゾール 2 C との縮合によって合成することができる。例えば WO 2011/08689 に記載されているように、POCl<sub>3</sub> などの塩素化試薬を用いることで、9 A のヒドロキシル基を、相当するクロロ誘導体 9 B に変換することができる。9 B のアミノ化によって、相当する 7-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン 8 A が得られる。例えば三臭化ホウ素によるエチルエステル 8 A のケン化によって、相当するカルボン酸 8 B が得られた。最終のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (I-b) が、アミドカップリング条件により、例えば塩基性条件下でアミン 1 G、例えばトリエチルアミンと組み合わせたカルボン酸塩化物を介して、又はアミン 1 G 及び脱水試薬、例えば N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N-エチルカルボジイミド-塩酸塩 (EDC) と組み合わせたカルボン酸からのアミド形成を介して 8 B から得られる。同様の合成が、例えば Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 3563-3567 に記載されている。

10

20

30

40

50

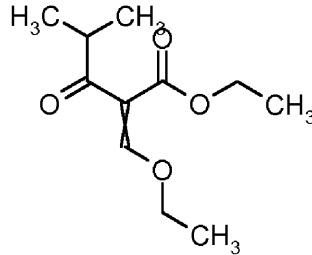
## 【0307】

実験の部 - 実施例

製造例1：(S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物290)

段階1：エチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート(1B-1)

## 【化76】



10

## 【0308】

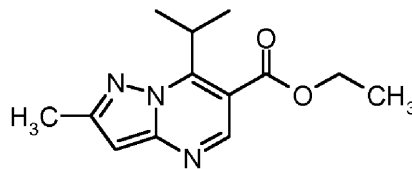
エチルイソブチリルアセテート(24.8g、157mmol、25.3mL)、オルトギ酸トリエチル(46.5g、314mmol、52.2mL)及び無水酢酸(32.0g、314mmol、29.7mL)の混合物を還流下に19時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去して(100、0.5Torr)、標題化合物28.6g(133mmol;理論値の85%)を得た。取得物を、そのまま用いた。

20

## 【0309】

段階2：エチル7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1C-1)

## 【化77】



30

## 【0310】

3-アミノ-5-メチルピラゾール(12.95g、133mmol)及びエチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート(28.56g、133mmol)の純粋エタノール(400mL)中溶液を還流下に48時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物32.38g(128mmol;理論値の96%)を得た。

## 【0311】

LC-MS(方法L1)：R<sub>t</sub> = 2.19分；m/z = 248(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0312】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.71(s、1H)、6.46(s、1H)、4.55(dq、J = 14.1、7.0Hz、1H)、4.40(q、J = 7.1Hz、2H)、2.51(s、3H)、1.58(s、6H)、1.41(t、J = 7.1Hz、3H)。

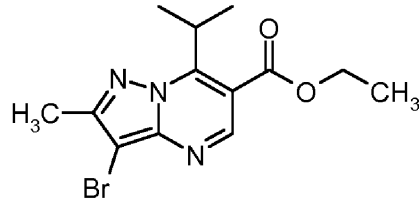
## 【0313】

段階3：エチル3-ブロモ-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-1)

50



## 【化78】



## 【0314】

エチル7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(32.38g、131mmol)のアセトニトリル(1.3リットル)中溶液を攪拌しながら、それにN-ブromoコハク酸イミド(23.71g、133mmol)を加えた。20分後、反応混合物を減圧下に濃縮して、固体71.20gを得て、それをジエチルエーテル(0.4リットル)中で磨砕した。固体を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、固体46.50gを得た。取得物をジイソプロピルエーテル(1.0リットル)中で磨砕した。固体を濾去し、濾液を活性炭(6.4g)で処理した。活性炭を珪藻土で濾去し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物42.06g(126mmol; 理論値の97%)を得た。

10

## 【0315】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.32$ 分;  $m/z = 326/328$  (M+H)<sup>+</sup>。

20

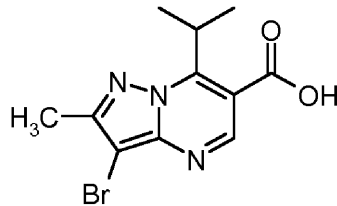
## 【0316】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.79(s、1H)、4.54(m、1H)、4.41(q、J=7.1Hz、2H)、2.52(s、3H)、1.59(d、J=7.1Hz、6H)、1.42(t、J=7.1Hz、3H)。

## 【0317】

段階4: 3-ブromo-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(1E-1)

## 【化79】



30

## 【0318】

エチル3-ブromo-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(42.0g、129mmol)のテトラヒドロフラン(800mL)中溶液に、水酸化リチウム・1水和物(42.0g、1001mmol)の水(800mL)中溶液を加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。塩基性水層を酢酸エチルで洗浄した(400mLで2回)。有機抽出液を取っておいた。水層を濃塩酸(50mL)水溶液(水500mL)で酸性とし、酢酸エチルで抽出した(400mLで2回)。水層を塩酸(4N; 200mL)でさらに酸性とし、酢酸エチルで抽出した(400mLで2回)。合わせた有機層を水(400mL)及びブライン(400mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をトルエン及び酢酸エチルとともに共留去して、標題化合物26.0g(84mmol)を得た。

40

## 【0319】

塩基性水層の洗浄から得られた有機抽出液を濃縮し、塩酸(1N; 500mL)と酢酸エチル(300mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(300mLで2回)。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物8.9g(27mmol)を得た。標題化合

50

物合計 34.9 g (111 mmol; 理論値の 86%) を得た。

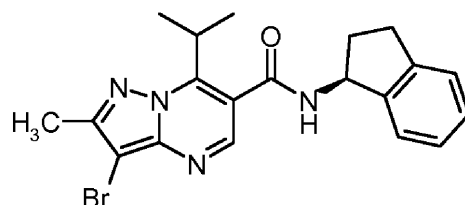
【0320】

LC-MS (方法 L1):  $R_t = 2.12$  分;  $m/z = 298 / 300 (M+H)^+$ 。

【0321】

段階 5: (S)-3-ブromo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド (1F-1)

【化80】



10

【0322】

3-ブromo-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸 (15.6 g, 52.3 mmol) 及び (S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン (6.9 g, 52.3 mmol, 6.7 mL) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 中溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.0 g, 57.6 mmol) 及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.7 g, 5.2 mmol) を 0 で加えた。混合物を 0 で 30 分間及び室温で 5 時間攪拌した。水 (1.5 L) を加え、沈殿が生じた。懸濁液を 30 分間攪拌し、その後、固体を濾去し、水で洗浄した。固体を 40 で 4 日間真空乾燥させて、標題化合物 20.2 g (49.0 mmol; 理論値の 94%) を得た。

20

【0323】

LC-MS (方法 L1):  $R_t = 2.25$  分;  $m/z = 413 / 415 (M+H)^+$ 。

【0324】

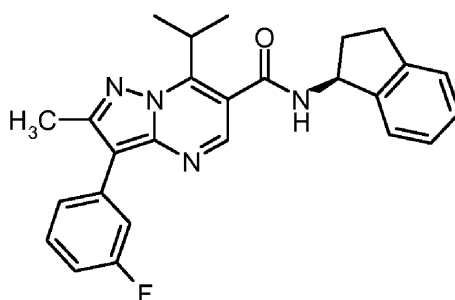
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 方法 M2) 9.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 5.51 (q,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.06 - 2.78 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.02 - 1.83 (m, 1H), 1.52 (dd,  $J = 7.0, 5.0$  Hz, 6H)。

30

【0325】

段階 6: (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド (化合物 290)

【化81】



40

【0326】

(S)-3-ブromo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-イソ

50

プロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 1 0 1 mg、0 . 2 4 mmol )、3 - フルオロフェニルボロン酸 ( 3 8 mg、0 . 2 7 mmol ) 及び炭酸ナトリウム ( 7 8 mg、0 . 7 3 mmol ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 3 . 0 mL ) 及び水 ( 0 . 8 mL ) 混合物中の溶液をアルゴンで 5 分間パージした。ビス ( トリフェニルホスフィン ) - 塩化パラジウム ( II ) ( 9 mg、0 . 0 1 mmol ) を加え、得られた混合物を 1 0 0 °C で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 7 ; ヘプタン、1 % - 1 5 % 酢酸エチル ) による精製によって、標題化合物 7 6 mg ( 0 . 1 8 mmol ; 理論値の 7 3 % ) を得た。

【 0 3 2 7 】

LC - MS ( 方法 L 2 ) :  $R_t = 3 . 7 8$  分 ;  $m/z = 4 2 9 (M + H)^+$ 。

【 0 3 2 8 】

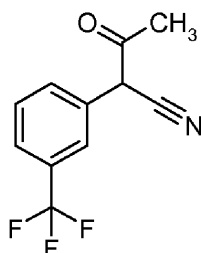
$^1H$  NMR ( 3 0 0 MHz、クロロホルム - d、方法 M 2 )  $\delta$  8 . 4 2 ( s、1 H )、7 . 5 1 - 7 . 2 0 ( m、7 H )、7 . 0 0 ( m、1 H )、6 . 0 9 ( d、 $J = 8 . 4$  Hz、1 H )、5 . 6 8 ( q、 $J = 7 . 6$  Hz、1 H )、4 . 1 1 ( p、 $J = 7 . 0$  Hz、1 H )、3 . 1 2 - 2 . 8 8 ( m、2 H )、2 . 8 2 - 2 . 6 8 ( m、1 H )、2 . 6 5 ( s、3 H )、2 . 0 3 - 1 . 8 8 ( m、1 H )、1 . 6 5 ( dd、 $J = 7 . 0、4 . 1$  Hz、6 H )。

【 0 3 2 9 】

製造例 2 : ( S ) - 7 - ( ジフルオロメチル ) - N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 化合物 3 1 1 )

段階 1 : 3 - オキソ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ブタンニトリル ( 2 B - 1 )

【 化 8 2 】



【 0 3 3 0 】

水素化ナトリウム ( 鉱油中 6 0 % ( 重量 ) 品 ; 2 . 6 g、6 5 . 9 mmol ) を、3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルアセトニトリル ( 9 . 4 g、5 0 . 7 mmol、8 . 0 mL ) の脱水テトラヒドロフラン ( 1 0 0 mL ) 中溶液に 0 °C で少量ずつ加えた。混合物を 0 °C で 5 分間及び室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル ( 5 . 4 g、6 0 . 9 mmol、5 . 9 mL ) を加え、攪拌を 6 0 °C で 4 時間続けた。水 ( 1 0 0 mL ) を加えた。混合物を pH 3 の酸性とし、酢酸エチルで抽出した ( 2 0 0 mL で 2 回 )。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 7 ; ヘプタン、2 0 % - 6 0 % 酢酸エチル ) による精製によって、標題化合物 8 . 8 g ( 3 8 . 5 mmol ; 理論値の 7 6 % ) を得た。

【 0 3 3 1 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 0 3$  分 ;  $m/z = 2 2 8 (M + H)^+$ 。

【 0 3 3 2 】

$^1H$  NMR ( 3 0 0 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M 2 )  $\delta$  1 2 . 2 3 ( s、1 H )、7 . 9 7 ( s、1 H )、7 . 9 0 - 7 . 8 3 ( m、1 H )、7 . 6 6 - 7 . 5 2 ( m、2 H )、2 . 3 7 ( s、3 H )。

【 0 3 3 3 】

10

20

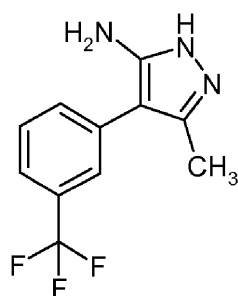
30

40

50

段階 2 : 3 - メチル - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール  
- 5 - アミン ( 2 C - 1 )

【化 8 3】



10

【 0 3 3 4 】

3 - オキソ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ブタンニトリル ( 9 . 3 g 、  
40 . 7 mmol ) のトルエン ( 150 mL ) 中溶液に、酢酸 ( 8 . 3 g 、 138 mmol 、  
8 . 0 mL ) 及びヒドラジン水和物 ( 4 . 5 g 、 90 mmol 、 4 . 4 mL ) を加えた。  
混合物を還流下に 2 . 5 時間攪拌し、放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去した。  
残留物を塩酸 ( 2 M ) に溶かした。混合物をジエチルエーテルで抽出した ( 100 mL  
で 2 回 ) 。層を分離した。水層を pH 11 の塩基性とし、酢酸エチルで抽出した ( 100  
mL で 2 回 ) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を  
減圧下に除去して、標題化合物を 9 . 2 g ( 38 mmol ; 理論値の 93% ) 得た。

20

【 0 3 3 5 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 1.66$  分 ;  $m/z = 242$  (  $M + H$  )  $^+$ 。

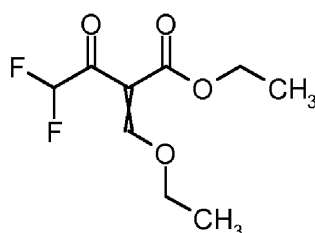
【 0 3 3 6 】

$^1H$  NMR ( 300 MHz 、 DMSO -  $d_6$  、 方法 2 ) 11 . 56 ( s 、 1 H ) 、 7  
. 68 - 7 . 46 ( m 、 4 H ) 、 4 . 48 ( s 、 2 H ) 、 2 . 19 ( s 、 3 H ) 。

【 0 3 3 7 】

段階 3 : ( E / Z ) - エチル 2 - ( エトキシメチレン ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキ  
ソブタノエート ( 1 B - 5 )

【化 8 4】



30

【 0 3 3 8 】

エチル 4 , 4 - ジフルオロアセトアセテート ( 9 . 7 g 、 58 . 5 mmol ) 、 オルトギ  
酸トリエチル ( 17 . 3 g 、 117 . 0 mmol 、 19 . 5 mL ) 及び無水酢酸 ( 12 .  
0 g 、 117 . 0 mmol 、 11 . 0 mL ) の混合物を還流下に 18 時間攪拌した。揮発  
分を減圧下に除去した後に ( 60 、 0 . 003 バール ) 、生成物を単離した。取得物を  
そのまま用いた。

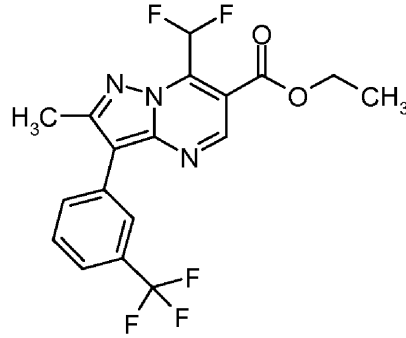
40

【 0 3 3 9 】

段階 4 : エチル 7 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチ  
ル ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 2 D - 4 )

50

## 【化 8 5】



10

## 【0340】

(E/Z) - エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - オキソブタノエート (453 mg、2.0 mmol) 及び 3 - メチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (492 mg、2.0 mmol) のエタノール (5 mL) 中溶液を還流下に 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 (方法 L7; 40 g; ヘプタン、0% - 15% 酢酸エチル) によって、標題化合物 680 mg (1.7 mmol; 理論値の 84%) を得た。

## 【0341】

LC - MS (方法 L1):  $R_t = 2.35$  分;  $m/z = 400$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

20

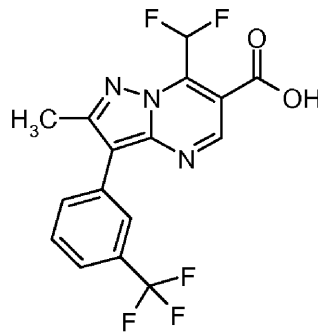
## 【0342】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M2) = 8.95 (s、1H)、8.13 - 8.07 (m、1H)、8.07 - 8.00 (m、1H)、7.95 (s、1H)、7.81 - 7.69 (m、2H)、4.41 (q、J = 7.1 Hz、2H)、2.67 (s、3H)、1.37 (t、J = 7.1 Hz、3H)。

## 【0343】

段階 5: 7 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 6 - カルボン酸 (2E - 4)

## 【化 8 6】



30

## 【0344】

エチル 7 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 6 - カルボキシレート (680 mg、1.7 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 及び水 (2 mL) 混合物中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 (143 mg、3.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。水酸化ナトリウム水溶液 (1 M; 50 mL) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物 660 mg (1.5 mmol; 理論値の 100%) を LC - MS 分析による純度 56% で得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

40

50

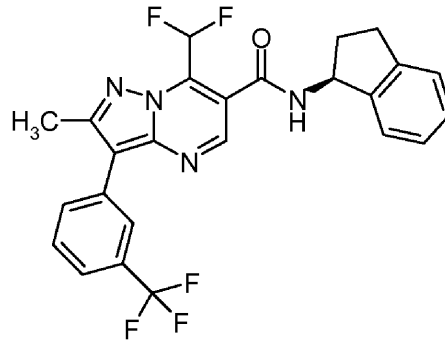
## 【0345】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.07$ 分 ;  $m/z = 372$  (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0346】

段階6 : (S)-7-(ジフルオロメチル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物311)

## 【化87】



10

## 【0347】

N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(170 mg、0.89 mmol)及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(11 mg、0.08 mmol)を、(S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(108 mg、0.81 mmol、0.104 mL)及び7-(ジフルオロメチル)-2-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(300 mg、0.45 mmol; 純度: 56%)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中溶液に0 で加えた。混合物を0 で10分間及び室温で18時間攪拌した。水(10 mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した(10 mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(方法L7; 12 g; ヘプタン、20%酢酸エチル)によって、標題化合物58 mg(0.12 mmol; 2理論値の6%)を得た。

20

30

## 【0348】

LC-MS (方法L2) :  $R_t = 3.67$ 分 ;  $m/z = 487$  (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0349】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) = 9.15 (d、J = 8.1 Hz、1H)、8.80 (s、1H)、8.11 (s、1H)、8.07 - 8.00 (m、1H)、7.97 - 7.59 (m、3H)、7.45 - 7.38 (m、1H)、7.32 - 7.20 (m、3H)、5.51 (q、J = 7.7 Hz、1H)、3.06 - 2.81 (m、2H)、2.66 (s、3H)、2.59 - 2.52 (m、1H)、2.02 - 1.85 (m、1H)。

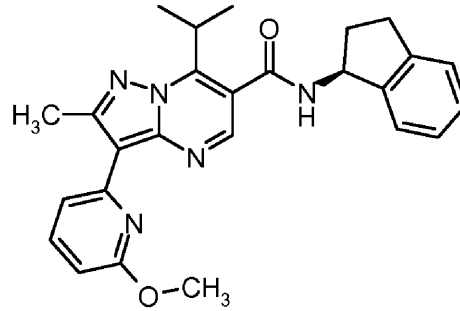
## 【0350】

製造例3 : (S)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-イソプロピル-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物177)

40

50

## 【化 8 8】



10

## 【0351】

2 - クロロ - 6 - メトキシピリジン ( 1 4 4 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) 、 ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 2 7 9 m g 、 1 . 1 0 m m o l ) 及び酢酸カリウム ( 2 9 4 m g 、 3 . 0 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 0 m L ) 中混合物を攪拌しながら、それに、窒素を吹き込んだ。 [ 1 , 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( 3 7 m g 、 0 . 0 5 m m o l ) を加えた。得られた混合物を、密閉容器中窒素雰囲気下に 9 0 ° で 1 時間攪拌し、放冷して室温とした。

## 【0352】

この混合物に、炭酸ナトリウム ( 2 1 2 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) 、 ( S ) - 3 - ブロモ - N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 7 - イソプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 4 1 3 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) 及び水 ( 0 . 3 m L ) を加えた。混合物に、窒素を吹き込んだ。トリ - t e r t - ブチルホスフィンテトラフルオロボレート ( 2 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) 及びトリス ( ジベンジリデン - アセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 2 3 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を加えた。反応混合物を密閉容器中窒素雰囲気下に 9 0 ° で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、酢酸エチル ( 1 0 m L ) で希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 5 ; 4 0 g ) によって精製して、標題化合物 9 8 m g ( 0 . 2 2 m m o l ; 理論値の 2 2 % ) を得た。

20

## 【0353】

L C - M S ( 方法 L 2 ) :  $R_t = 4 . 1 4$  分 ;  $m / z = 4 4 2 ( M + H ) ^ +$ 。

30

## 【0354】

$^1 H$  N M R ( 3 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 2 ) 9 . 1 0 ( d 、  $J = 8 . 2$  H z 、 1 H ) 、 8 . 6 0 ( s 、 1 H ) 、 8 . 0 7 ( d 、  $J = 7 . 5$  H z 、 1 H ) 、 7 . 7 7 ( t 、  $J = 7 . 9$  H z 、 1 H ) 、 7 . 4 5 - 7 . 3 5 ( m 、 1 H ) 、 7 . 3 4 - 7 . 1 9 ( m 、 3 H ) 、 6 . 6 6 ( d 、  $J = 8 . 1$  H z 、 1 H ) 、 5 . 5 3 ( q 、  $J = 7 . 9$  H z 、 1 H ) 、 4 . 0 6 - 3 . 8 8 ( m 、 4 H ) 、 3 . 0 8 - 2 . 7 9 ( m 、 5 H ) 、 2 . 6 2 - 2 . 4 4 ( m 、 1 H ) 、 2 . 0 4 - 1 . 8 3 ( m 、 1 H ) 、 1 . 5 7 ( d d 、  $J = 6 . 9$  、 5 . 3 H z 、 6 H ) 。

## 【0355】

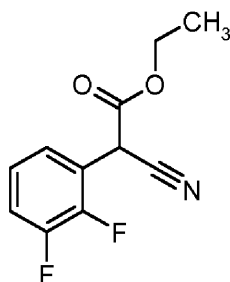
製造例 4 : 2 - クロロ - N - ( ( S ) - クロマン - 4 - イル ) - 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 化合物 2 8 1 )

40

段階 1 : エチル 2 - シアノ - 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) アセテート ( 4 A - 1 )

50

## 【化 89】



10

## 【0356】

2,3-ジフルオロフェニルアセトニトリル (5.00 g, 32.7 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (70 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (1.70 g, 42.4 mmol; 鉱油中 60% 品) を 0 で少量ずつ加えた。反応混合物を昇温させて室温とした。1時間攪拌後、炭酸ジエチル (4.63 g, 39.2 mmol, 4.8 mL) をゆっくり加えた。18時間攪拌後、反応混合物を、塩酸 (1.0 M; 200 mL) を加えることで反応停止し、酢酸エチルで抽出した (150 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 120 g; ヘプタン、2% - 15% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 6.96 g (30.2 mmol; 理論値の 92%) を得た。

20

## 【0357】

LC-MS (方法 L1):  $R_t = 1.95$  分;  $m/z = 224$  (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0358】

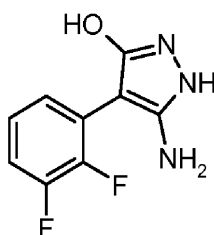
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d、方法 M2) 7.33 - 7.14 (m, 3H)、5.03 (s, 1H)、4.30 (m, 2H)、1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

## 【0359】

段階 2: 5-アミノ-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-オール (4B-1)

## 【化 90】

30



## 【0360】

エチル 2-シアノ-2-(2,3-ジフルオロフェニル)アセテート (6.96 g, 30.9 mmol) 及びヒドラジン・1水和物 (3.09 g, 61.8 mmol, 3.0 mL) の純粋エタノール (100 mL) 中溶液を還流下に 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、トルエン及び酢酸エチルと共留去した。残留物をジエチルエーテル中で磨砕した。沈殿を濾去し、風乾して、標題化合物 6.39 g (30.3 mmol; 理論値の 98%) を得た。

40

## 【0361】

LC-MS (方法 L1):  $R_t = 0.66$  分;  $m/z = 212$  (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0362】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法 M2) 8.26 (bs, 2H)、7.26 (m, 1H)、7.20 - 7.04 (m, 2H)、5.95 (s, 2H)。

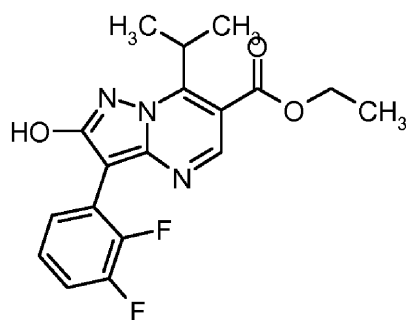
## 【0363】

50



段階3：エチル3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4C-1)

【化91】



10

【0364】

5-アミノ-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-オール(4.58g、21.7mmol)及びエチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート(5.58g、26.0mmol)の純粋エタノール(150mL)中溶液を還流下に17時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をhydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6; 120g; ヘプタン、2%-25%酢酸エチル)による精製によって、標題化合物5.39g(14.92mmol; 理論値の69%)を得た。

20

【0365】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.30$ 分;  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0366】

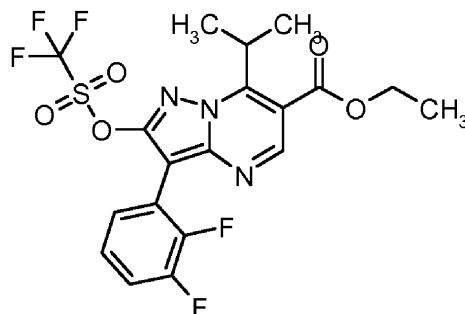
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.82(s, 1H)、7.93(s, 1H)、7.48-7.40(m, 1H)、7.21-7.09(m, 2H)、4.55-4.46(m, 1H)、4.42(q, J=7.1Hz, 2H)、1.59(d, J=7.1Hz, 6H)、1.42(t, J=7.1Hz, 3H)。

【0367】

段階4：エチル3-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピル-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4D-1)

30

【化92】



40

【0368】

エチル3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(5.38g、14.89mmol)のジクロロメタン(250mL)中溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸(5.78g、20.49mmol、3.4mL)及びピリジン(3.23g、40.8mmol、3.3mL)を加えた。1時間攪拌後、反応混合物を塩酸(0.5M; 200mLで2回)及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、エチル3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-7-イソプロピルピラゾ

50

口 [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート 0 . 6 3 g ( 1 . 6 0 m m o l ) から出発して標題化合物を得る前記反応から得られた粗取得物と合わせた。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 6 ; 1 2 0 g ; ヘプタン、1 % - 1 2 % 酢酸エチル ; 2 回操作 ) による精製によって、標題化合物 7 . 0 9 g ( 1 4 . 1 1 m m o l ; 理論値の 8 6 %、1 6 . 4 9 m m o l 基準で ) を得た。

【 0 3 6 9 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 5 6$  分 ;  $m/z = 4 9 4 (M + H)^+$ 。

【 0 3 7 0 】

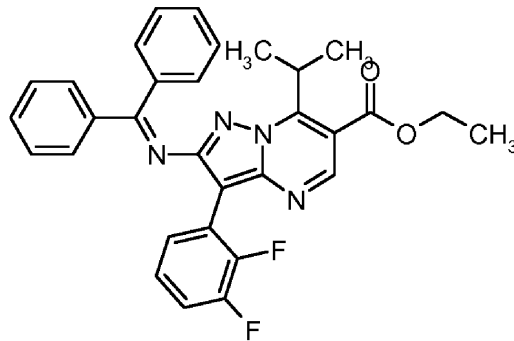
$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z、クロロホルム - d、方法 M 2 ) 8 . 9 3 ( s、1 H )、7 . 4 4 - 7 . 3 5 ( m、1 H )、7 . 3 1 - 7 . 1 8 ( m、2 H )、4 . 5 5 ( m、1 H )、4 . 4 6 ( q、 $J = 7 . 1$  H z、2 H )、1 . 6 3 ( d、 $J = 7 . 1$  H z、6 H )、1 . 4 4 ( t、 $J = 7 . 1$  H z、3 H )。

10

【 0 3 7 1 】

段階 5 : エチル 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( ( ジフェニルメチレン ) アミノ ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 4 E - 1 )

【 化 9 3 】



20

【 0 3 7 2 】

還流装置及び温度計を取り付けた三頸フラスコに、炭酸セシウム ( 9 . 3 6 g、2 8 . 7 m m o l ) を入れた。フラスコを、最大能力のヒートガンで減圧下に約 1 5 分間加熱した。次に、フラスコを減圧下に放冷して室温とし、窒素を流した。エチル 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピル - 2 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 7 . 0 9 g、1 4 . 4 m m o l )、ベンゾフェノンイミン ( 2 . 8 6 g、1 5 . 8 m m o l、2 . 7 m L ) 及び脱水トルエン ( 1 4 4 m L ) を加えた。得られた混合物に窒素を流した。トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 6 6 g、0 . 7 2 m m o l ) 及び 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) キサンテン ( 0 . 8 3 g、1 . 4 4 m m o l ) を加え、得られた混合物を 1 0 0 で終夜攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 5 0 0 m L ) に投入した。混合物を酢酸エチルで抽出した ( 1 0 0 m L で 3 回 )。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 6、1 2 0 g、ヘプタン、5 % - 2 0 % 酢酸エチル ) 及び ( 方法 L 6、8 0 g、ヘプタン、5 % - 2 0 % ジイソプロピルエーテル ) による精製によって、標題化合物 1 . 6 2 g ( 2 . 7 5 m m o l ; 理論値の 1 9 % ) を得た。

30

40

【 0 3 7 3 】

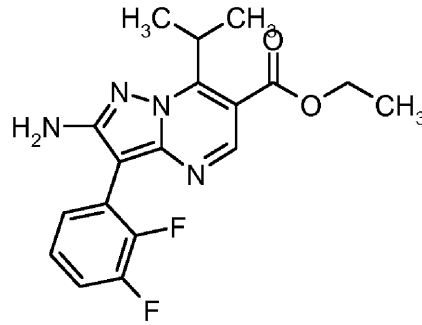
LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 6 2$  分 ;  $m/z = 5 2 5 (M + 1)^+$ 。

【 0 3 7 4 】

段階 6 : エチル 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 4 F - 1 )

50

## 【化94】



10

## 【0375】

エチル 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( ( ジフェニルメチレン ) アミノ ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 . 6 2 g 、 3 . 0 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 3 1 m L ) 中溶液を攪拌しながら、それに塩酸 ( 2 . 0 M ; 3 1 m L ) を加えた。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 5 0 m L ) に投入した。混合物を酢酸エチルで抽出した ( 1 0 0 m L で 3 回 ) 。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。ジイソプロピルエーテル ( 1 5 m L ) からの結晶化によって、標題化合物 6 5 0 m g ( 1 . 7 9 m m o l ; 理論値の 5 8 % ) を得た。

20

## 【0376】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 3 1$  分 ;  $m/z = 3 6 1 ( M + 1 ) ^ +$ 。

## 【0377】

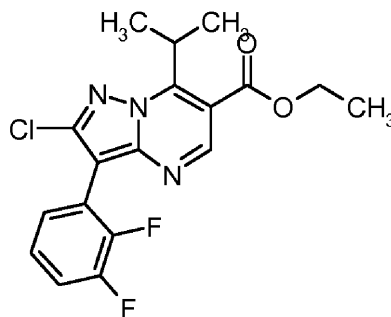
$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 2 ) 8 . 5 6 ( s 、 1 H ) 、 7 . 4 3 - 7 . 3 2 ( m 、 2 H ) 、 7 . 3 1 - 7 . 2 3 ( m 、 1 H ) 、 6 . 1 2 ( s 、 2 H ) 、 4 . 4 5 ( m 、 1 H ) 、 4 . 3 2 ( q 、  $J = 7 . 1$  H z 、 2 H ) 、 1 . 5 4 ( d 、  $J = 7 . 0$  H z 、 6 H ) 、 1 . 3 3 ( t 、  $J = 7 . 1$  H z 、 3 H ) 。

## 【0378】

段階 7 : エチル 2 - クロロ - 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 4 G - 1 )

30

## 【化95】



40

## 【0379】

- 1 5 で、エチル 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 6 5 0 m g 、 1 . 8 0 m m o l ) の濃塩酸 ( 9 m L ) 中溶液を高攪拌しながら、それに、亜硝酸ナトリウム ( 1 6 2 m g 、 2 . 3 5 m m o l ) の水溶液 ( 水 1 m L ) を滴下した。得られた橙赤色混合物を - 5 で 1 時間攪拌した。この混合物を塩化銅 ( I ) ( 2 8 6 m g 、 2 . 8 9 m m o l ) のクロロホルム ( 6 m L ) 中懸濁液に室温で滴下した。得られた混合物を終夜高攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 0 M ; 1 2 0 m L ) に投入した。得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 1 0 0 m L ) で中和し、ジクロロメタンで抽出した ( 5 0 m L で 3 回 ) 。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し

50

た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（方法 L 6；24 g；ヘプタン、5% - 30% ジイソプロピルエーテル）による精製によって、標題化合物 397 mg（1.01 mmol；理論値の 56%）を得た。

【0380】

LC-MS（方法 L 1）： $R_t = 2.52$  分； $m/z = 380$ （ $M+1$ ）<sup>+</sup>。

【0381】

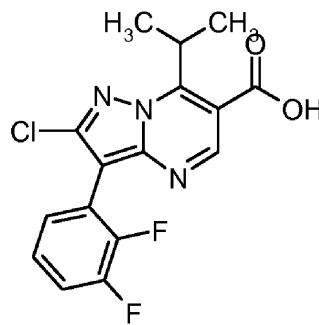
<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法 M 2） 8.86（s、1H）、7.61 - 7.51（m、1H）、7.45 - 7.34（m、2H）、4.47 - 4.32（m、3H）、1.56（d、 $J = 7.0$  Hz、6H）、1.36（t、 $J = 7.1$  Hz、3H）。

10

【0382】

段階 8：2-クロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸（4H-1）

【化 9 6】



20

【0383】

エチル 2-クロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート（397 mg、1.05 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）中溶液を攪拌しながら、それに水酸化ナトリウム水溶液（1.0 M；1.25 mL）を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）に投入した。混合物を酢酸エチルで抽出した（20 mL で 3 回）。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 370 mg（0.95 mmol；理論値の 91%）を得た。

30

【0384】

LC-MS（方法 L 1）： $R_t = 2.38$  分； $m/z = 352$ （ $M+1$ ）<sup>+</sup>。

【0385】

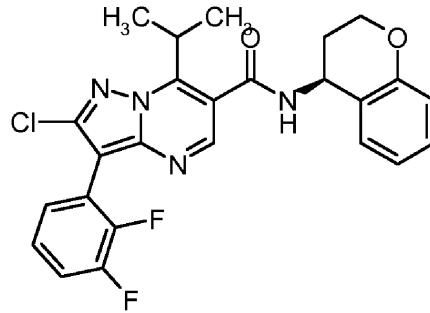
<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法 M 2） 8.85（s、1H）、7.59 - 7.49（m、1H）、7.45 - 7.33（m、2H）、7.32 - 7.00（m、1H）、4.63（m、1H）、1.55（d、 $J = 7.1$  Hz、6H）。

【0386】

段階 9：2-クロロ-N-((S)-クロマン-4-イル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド（化合物 281）

40

## 【化97】



10

## 【0387】

窒素雰囲気下、2-クロロ-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(100mg、0.28mmol)、(S)-クロマン-4-アミン塩酸塩(55mg、0.30mmol)及びトリエチルアミン(35mg、0.34mmol、0.05mL)の脱水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中混合物を攪拌しながら、それに0 で、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(60mg、0.31mmol)及びエチルシアノグリオキシレート-2-オキシム(4mg、0.03mmol)を加えた。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(60mg、0.31mmol)及びエチルシアノグリオキシレート-2-オキシム(4mg、0.03mmol)を得られた混合物を終夜攪拌しながら、昇温させて室温とした。反応混合物を水(20mL)に投入し、酢酸エチルで抽出した(10mLで3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(10mLで3回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6;12g;ヘプタン、5%-50%酢酸エチル)による精製によって、標題化合物80mg(0.17mmol;理論値の58%)を得た。

20

## 【0388】

LC-MS(方法L2):  $R_t = 4.30$ 分;  $m/z = 483 (M+1)^+$ 。

## 【0389】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- $d_6$ 、方法M2) 9.26(d、 $J = 8.0$  Hz、1H)、8.63(s、1H)、7.61-7.48(m、1H)、7.47-7.31(m、3H)、7.24-7.12(m、1H)、6.99-6.88(m、1H)、6.81(d、 $J = 8.2$  Hz、1H)、5.23(q、 $J = 5.6$  Hz、1H)、4.36-4.14(m、2H)、3.97-3.84(m、1H)、2.28-2.15(m、1H)、2.12-2.00(m、1H)、1.55(m、6H)。

30

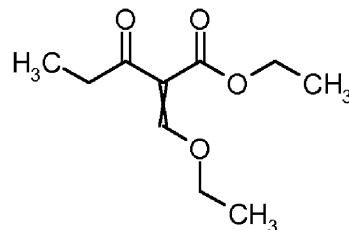
## 【0390】

実験の部 - 中間体

## 中間体1B

(E/Z)-エチル2-(エトキシメチレン)-3-オキソペンタノエート(1B-2)

## 【化98】



40

## 【0391】

1B-1についてと同じ手順を用い、エチルプロピオニルアセテート(25.7g、178mmol、25.4mL)を原料として用いた。標題化合物35.5g(177mmol)

50

1、理論値の100%)を得た。

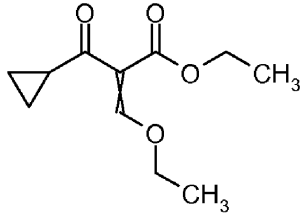
【0392】

GC-MS (方法A) :  $R_t = 3.53$  及び  $3.56$  分 (E/Z 異性体) ;  $m/z = 200 M^+$ 。

【0393】

(E/Z) - エチル 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - エトキシアクリレート (1B-3)

【化99】



10

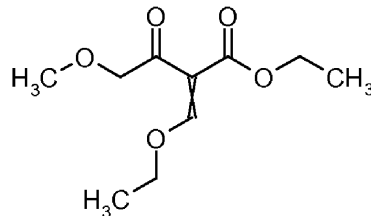
【0394】

1B-1についてと同じ手順を用い、3-シクロプロピル-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル (5.0 g、31.9 mmol) を原料として用いた。取得物をそのまま用いた。

【0395】

(E/Z) - エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4 - メトキシ - 3 - オキソブタノエート (1B-4)

【化100】



20

30

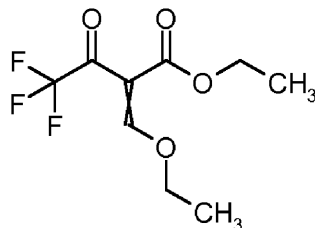
【0396】

1B-1についてと同じ手順を用い、メチル 4 - メトキシ - 3 - オキソブタノエート (5.0 g、34.2 mmol、4.4 mL) を原料として用いた。取得物をそのまま用いた。

【0397】

(E/Z) - エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4,4,4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート (1B-6)

【化101】



40

【0398】

1B-1についてと同じ手順を用い、エチル 4,4,4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート (12.5 g、67.9 mmol、10.0 mL) を原料として用いた。標題化合物 13.4 g (55.8 mmol ; 理論値の82%) を得た。取得物をそのまま用いた。

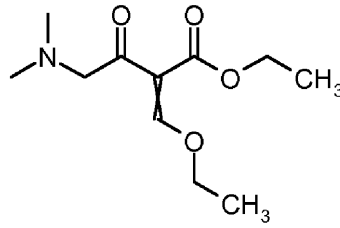
【0399】

(E/Z) - エチル 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (エトキシメチレン) - 3 - オキソブ

50

タノエート (1 B - 7)

【化102】



【0400】

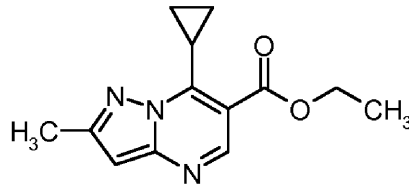
1 B - 1 についてと同じ手順を用い、エチル 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソブタノエート (5.5 g、31.8 mmol、10.0 mL を原料として用いた。標題化合物 4.9 g (粗) を得た。取得物をそのまま用いた。

【0401】

中間体 1 C

エチル 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (1 C - 2)

【化103】



【0402】

(E/Z) - エチル 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 3 - エトキシアクリレート (20.38 g、96 mmol) 及び 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (9.32 g、96 mmol) のエタノール (150 mL) 中懸濁液を還流下に 72 時間攪拌した。懸濁液を放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去した。固体を濾去し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。LC - MS により純度 59% の標題化合物約 20 g を得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

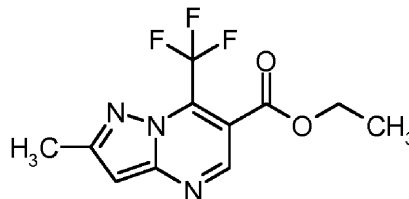
【0403】

LC - MS (方法 L 1) :  $R_t = 2.00$  分 ;  $m/z = 246$  (M + H)<sup>+</sup>。

【0404】

エチル 2 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (1 C - 3)

【化104】



【0405】

(E/Z) - エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート (13.4 g、55.8 mmol) 及び 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (5.4 g、55.8 mmol) のエタノール (100 mL) 中溶液を還流下に 72 時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去した。エタノール (50 mL) を固体残留物に加えた。懸濁液を還流下に 72 時間攪拌した。反応混合

10

20

30

40

50

物を放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去した。取得物をそのまま用いた。

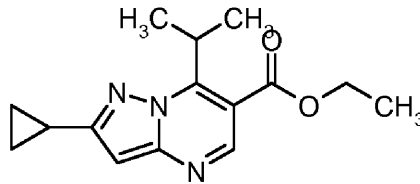
【0406】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 1.97$  分 ;  $m/z = 274 (M+H)^+$ 。

【0407】

エチル 2 - シクロプロピル - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 C - 4 )

【化105】



10

【0408】

5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 7 . 5 8 g 、 6 1 . 5 m m o l ) 及びエチル 2 - ( エトキシメチレン ) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノエート ( 1 3 . 1 9 g 、 6 1 . 5 m m o l ) の純粋エタノール ( 2 0 0 m L ) 中溶液を還流下に 1 8 時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去した。標題化合物を得た 1 6 . 8 1 g ( 5 8 . 4 m m o l ; 理論値の 9 5 % ) 。

【0409】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.18$  分 ;  $m/z = 274 (M+H)^+$ 。

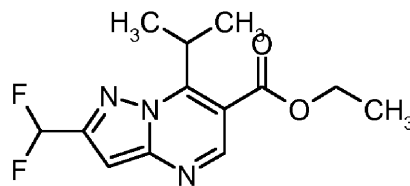
【0410】

$^1H$  NMR ( 3 0 0 M H z 、 クロロホルム - d 、 方法 M 2 ) 8 . 7 2 ( s 、 1 H ) 、 6 . 3 6 ( s 、 1 H ) 、 4 . 5 4 ( p 、  $J = 7 . 0$  H z 、 1 H ) 、 4 . 4 0 ( q 、  $J = 7 . 1$  H z 、 2 H ) 、 2 . 1 3 ( m 、 1 H ) 、 1 . 5 9 ( d 、  $J = 7 . 0$  H z 、 6 H ) 、 1 . 4 2 ( t 、  $J = 7 . 1$  H z 、 3 H ) 、 1 . 1 5 - 0 . 9 3 ( m 、 4 H ) 。

【0411】

エチル 2 - ( ジフルオロメチル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 C - 5 )

【化106】



30

【0412】

5 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 2 . 3 4 3 g 、 1 7 . 6 0 m m o l ) 及びエチル 2 - ( エトキシメチレン ) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノエート ( 3 . 7 7 g 、 1 7 . 6 0 m m o l ) の純粋エタノール ( 1 2 5 m L ) 中溶液を還流下に 2 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、LC-MSによる純度 8 9 % の標題化合物 4 . 7 1 g ( 1 6 . 6 3 m m o l ; 理論値の 9 3 % ) を得た。

【0413】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.08$  分 ;  $m/z = 284 (M+H)^+$ 。

【0414】

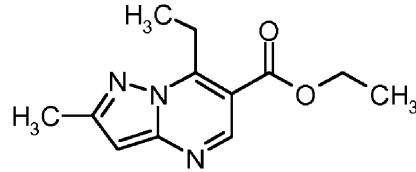
エチル 7 - エチル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 C - 6 )

40

50



## 【化107】



## 【0415】

(E/Z)-エチル2-(エトキシメチレン)-3-オキソペンタノエート(35.5g、177mmol)及び3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(17.2g、177mmol)のエタノール(350mL)中溶液を還流下に2時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とした。溶媒を減圧下に除去した。残留物を、トルエン、酢酸エチル及びジエチルエーテルと共留去して、標題化合物41.3g(177mmol、理論値の100%)を得た。

10

## 【0416】

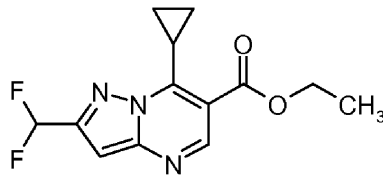
LC-MS(方法L1):  $R_t = 1.91$ 分、 $m/z = 234$ (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0417】

エチル7-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1C-7)

## 【化108】

20



## 【0418】

(E/Z)-エチル2-(シクロプロパンカルボニル)-3-エトキシアクリレート(3.0g、14.28mmol)及び5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン(1.9g、14.28mmol)のエタノール(95mL)の混合物を還流下に終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、LC-MSによる純度89%の標題化合物4.0g(14.22mmol; 理論値の100%)を得た。

30

## 【0419】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.03$ 分;  $m/z = 282$ (M+H)<sup>+</sup>。

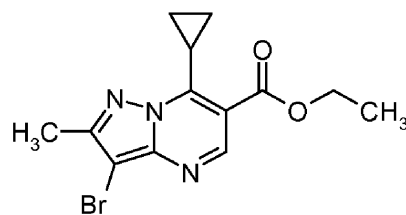
## 【0420】

## 中間体1D

エチル3-ブロモ-7-シクロプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-2)

## 【化109】

40



## 【0421】

窒素雰囲気下に室温で、N-プロモコハク酸イミド(8.21g、46.1mmol)を、エチル7-シクロプロピル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(10.29g、42.0mmol)の脱水アセトニトリル(400mL)

50

中溶液に加えた。反応混合物を5時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をメタノール中で終夜磨砕した。固体を濾去し、メタノール中で磨砕した。固体を濾去し、風乾した。標題化合物5.33gを得た。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をメタノール中で磨砕した。固体を濾去し、風乾した。標題化合物4.37gを得た。取得物を合わせた。標題化合物合計9.70g(29.9mmol;理論値の71%)を得た。

【0422】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.29$ 分;  $m/z = 324/326$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0423】

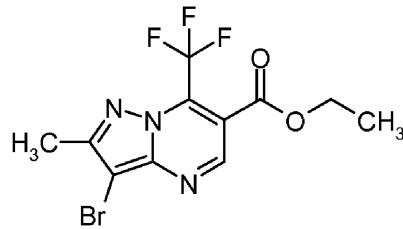
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) 8.74(s、1H)、4.37(q、J=7.1Hz、2H)、3.09-2.96(m、1H)、2.42(s、3H)、1.83(dq、J=6.0、3.4Hz、2H)、1.36(t、J=7.1Hz、3H)、1.28-1.18(m、2H)。

10

【0424】

エチル3-プロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-3)

【化110】



20

【0425】

窒素雰囲気下に室温で、N-プロモコハク酸イミド(10.9g、61.4mmol)を、エチル2-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(15.3g、55.8mmol)の脱水アセトニトリル(500mL)中懸濁液に加え。反応混合物を5時間攪拌した。N-プロモコハク酸イミド(0.99g、5.6mmol)を加え、室温での攪拌を18時間続けた。固体を濾去し、アセトニトリルで洗浄し、風乾した。標題化合物5.36gを得た。濾液を減圧下に濃縮した。固体残留物をメタノール中で磨砕した。固体を濾去し、メタノールで洗浄し、風乾した。標題化合物5.89gを得た。固体を合わせた。標題化合物合計11.25g(32.0mmol;理論値の57%)を得た。

30

【0426】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.12$ 分;  $m/z = 352/354$  (M+H)<sup>+</sup>。

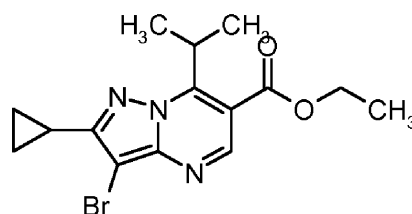
【0427】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) 9.73(s、1H)、4.37(q、J=7.1Hz、2H)、2.52(s、3H)、1.35(t、J=7.1Hz、3H)。

【0428】

エチル3-プロモ-2-シクロプロピル-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-4)

【化111】



50

## 【0429】

N-プロモコハク酸イミド(11.1g、62.4mmol)をエチル2-シクロプロピル-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(16.8g、61.5mmol)のアセトニトリル(600mL)中溶液に加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテル中で磨砕した。固体を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル中で磨砕した。固体を濾去した。濾液を活性炭で処理した。活性炭を珪藻土で濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。標題化合物20.8g(57.3mmol;理論値の93%)を得た。

## 【0430】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.35$ 分;  $m/z = 352/354$  (M+H)<sup>+</sup>。

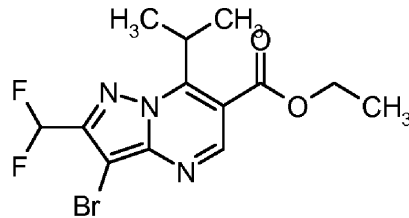
## 【0431】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.79(s、1H)、4.51(p、J=7.0Hz、1H)、4.41(q、J=7.1Hz、2H)、2.20(m、1H)、1.54(d、J=7.0Hz、6H)、1.42(t、J=7.1Hz、3H)、1.13(m、4H)。

## 【0432】

エチル3-プロモ-2-(ジフルオロメチル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-5)

## 【化112】



## 【0433】

エチル2-(ジフルオロメチル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4.71g、16.63mmol)のアセトニトリル(150mL)中溶液に、N-プロモコハク酸イミド(3.00g、16.88mmol)を加えた。1時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジエチルエーテル(150mL)中で磨砕した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル(150mL)中で磨砕した。固体を濾去し、濾液を活性炭で処理した。活性炭を珪藻土で濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。取得物を、エチル2-(ジフルオロメチル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート5.72mmolを原料とする前記の反応から得られた純度の低い標題化合物のバッチと合わせた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 80g; ヘプタン、1%-10%酢酸エチル)による精製によって、標題化合物5.72g(15.79mmol;理論値の70%; 22.35mmolに基づいて)を得た。

## 【0434】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.16$ 分;  $m/z = 362/634$  (M+H)<sup>+</sup>。

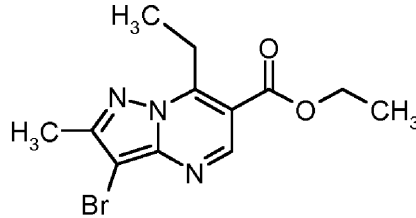
## 【0435】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.90(s、1H)、6.90(t、J=5.3Hz、1H)、4.60-4.40(m、3H)、1.60(d、J=7.1Hz、6H)、1.45(t、J=7.1Hz、3H)、1.30-1.06(m、1H)。

## 【0436】

エチル3-プロモ-7-エチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-6)

## 【化 1 1 3】



## 【0 4 3 7】

窒素雰囲気下に室温で、N-プロモコハク酸イミド(31.4 g、176 mmol)を、エチル7-エチル-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(40.3 g、173 mmol)の脱水アセトニトリル(600 mL)中溶液に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をメタノール中で磨砕した。固体を濾去し、風乾した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をメタノール中で磨砕した。固体を濾去し、風乾した。固体取得物を合わせた。標題化合物合計31.2 g(103 mmol、理論値の60%)を得た。

10

## 【0 4 3 8】

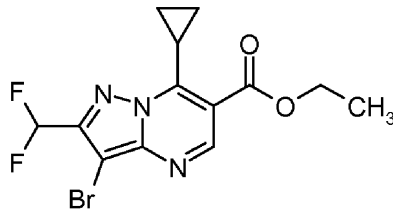
LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.12$ 分;  $m/z = 312 / 314 (M+H)^+$ 。

## 【0 4 3 9】

エチル3-プロモ-2-(ジフルオロメチル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-7)

20

## 【化 1 1 4】



## 【0 4 4 0】

エチル7-シクロプロピル-2-(ジフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4.0 g、14.22 mmol)のアセトニトリル(142 mL)中溶液を攪拌しながら、それにプロモコハク酸イミド(2.6 g、14.44 mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、減圧下に濃縮した。エタノール(50 mL)からの再結晶による精製によって、標題化合物3.26 g(9.05 mmol; 理論値の63%)を得た。

30

## 【0 4 4 1】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.13$ 分;  $m/z = 360 / 362 (M+1)^+$ 。

## 【0 4 4 2】

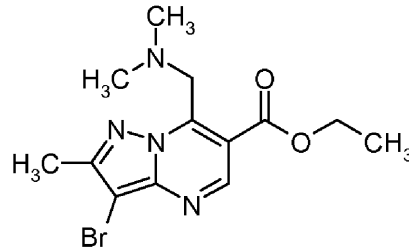
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.92(s、1H)、6.84(t、 $J = 53.3$  Hz、1H)、4.46(q、 $J = 7.1$  Hz、2H)、3.38-3.18(m、1H)、2.23-2.06(m、2H)、1.45(t、 $J = 7.1$  Hz、3H)、1.38-1.22(m、2H)。

40

## 【0 4 4 3】

エチル3-プロモ-7-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1D-8)

## 【化 1 1 5】



## 【0 4 4 4】

粗化合物 1 B - 7 ( 4 . 9 g、21 . 43 mmol ) のエタノール ( 40 mL ) 中溶液を攪拌しながら、それに 4 - プロモ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 3 . 04 g、17 . 1 mmol ) を室温で加え、得られた混合物を 2 時間還流した。反応進行を、( 10 % メタノール / DCM ) を用いる TLC によってモニタリングした。原料が完全に消費された後、混合物を酢酸エチル ( 200 mL ) で希釈し、水 ( 100 mL )、ブライン ( 100 mL ) で洗浄し、分離した有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒をロータリーエバポレータで除去して、粗取得物を褐色液体として得た。粗取得物を、溶離液として 30 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いる combiflash クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 1 D - 8 1 . 5 g を褐色液体として得た。

10

## 【0 4 4 5】

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、クロロホルム - d ) : 1 . 42 ( t、J = 7 . 16 Hz、3 H )、2 . 37 ( s、6 H )、2 . 53 ( s、3 H )、4 . 42 ( q、J = 7 . 16 Hz、2 H )、4 . 45 ( s、2 H )、8 . 88 ( s、1 H )。

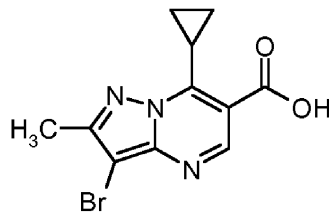
20

## 【0 4 4 6】

## 中間体 1 E

3 - プロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 1 E - 2 )

## 【化 1 1 6】



30

## 【0 4 4 7】

室温で、エチル 3 - プロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 11 . 16 g、34 . 4 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 200 mL ) 中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 11 . 56 g、275 mmol ) の水溶液 ( 水 200 mL ) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。水系残留物を塩酸 ( 1 M ) で酸性とした。沈殿を濾去し、水で洗浄し、風乾した。標題化合物 9 . 47 g を得た。水系濾液を酢酸エチルで抽出した ( 50 mL で 2 回 )。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。標題化合物 0 . 46 g を得た。取得物を合わせ、酢酸エチルと共留去した。LC - MS による純度 47 % の合計 9 . 93 g ( 15 . 8 mmol ; 理論値の 46 % ) を得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

40

## 【0 4 4 8】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 1 . 90$  分 ;  $m/z = 296 / 298$  ( M + H )  $^+$ 。

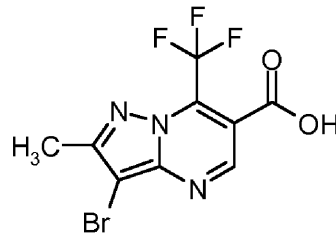
## 【0 4 4 9】

3 - プロモ - 2 - メチル - 7 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジ

50

## ン - 6 - カルボン酸 ( 1 E - 3 )

【化 1 1 7】



【0 4 5 0】

室温で、エチル 3 - ブロモ - 2 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 6 . 0 0 g , 1 7 . 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 中懸濁液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 5 . 7 2 g , 1 3 6 m m o l ) の水溶液 ( 水 1 0 0 m L ) を加えた。懸濁液を 1 8 時間攪拌した。固体を濾去し、水で洗浄し、風乾した。濾液を塩酸 ( 1 M ) で酸性とし、酢酸エチルで抽出した ( 1 0 0 m L で 3 回 ) 。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。固体残留物を、以前に得られた固体と合わせた。LC - MS による純度 8 7 % の標題化合物合計 5 . 9 3 g ( 1 5 . 9 m m o l ; 理論値の 9 3 % ) を得た。取得物をそのまま用いた。

10

【0 4 5 1】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 2 4$  分 ;  $m / z = 3 2 4 / 3 2 6 ( M + H ) ^ +$ 。

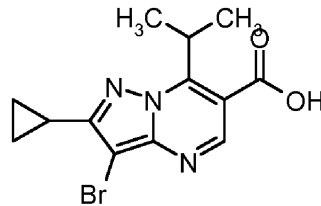
20

【0 4 5 2】

$^1 H$  NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 方法 M 2 ) 1 0 . 1 5 - 1 0 . 0 6 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 ( s , 3 H ) 。 [ 酸性プロトンは検出されない。 ]

3 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 1 E - 4 )

【化 1 1 8】



30

【0 4 5 3】

エチル 3 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 2 0 . 8 g , 5 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 4 0 0 m L ) 中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 1 9 . 8 g , 4 7 3 m m o l ) の水溶液 ( 水 4 0 0 m L ) を加えた。混合物を室温で 1 4 時間攪拌し、有機溶媒を減圧下に除去した。水系残留物を塩酸 ( 1 N ; 5 0 0 m L ) で酸性とした。得られた沈殿を濾去し、水 ( 1 0 0 m L ) 及びヘプタン ( 1 0 0 m L で 2 回 ) で洗浄し、5 0 で真空乾燥した。標題化合物 1 8 . 0 g ( 5 2 m m o l ; 理論値の 8 8 % ) を得た。

40

【0 4 5 4】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 2 0$  分 ;  $m / z = 3 2 4 / 3 2 6 ( M + H ) ^ +$ 。

【0 4 5 5】

$^1 H$  NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 方法 M 2 ) 8 . 7 9 ( s , 1 H ) , 4 . 5 5 ( p ,  $J = 7 . 0$  H z , 1 H ) , 3 . 3 3 ( s , 1 H ) , 2 . 1 5 ( m , 1 H ) , 1 . 4 8 ( d ,  $J = 7 . 0$  H z , 6 H ) , 1 . 2 0 - 0 . 9 9 ( m , 4 H ) 。

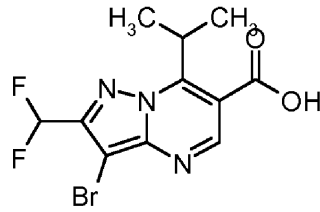
【0 4 5 6】

3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリ

50

## ミジン - 6 - カルボン酸 ( 1 E - 5 )

【化 1 1 9】



【0457】

エチル 3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ]ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 5 . 7 2 g、1 5 . 7 9 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 5 . 3 0 g、1 2 6 m m o l ) の水溶液 ( 水 1 0 0 m L ) を加えた。混合物を 2 0 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。残った水層を塩酸 ( 2 N ; 2 0 0 m L ) で酸性とした。得られた沈殿を濾去し、水 ( 1 0 0 m L ) 及びヘプタン ( 1 0 0 m L で 2 回 ) で洗浄し、風乾した。標題化合物 4 . 5 6 g ( 8 . 6 0 m m o l ; 理論値の 5 4 % ) を得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

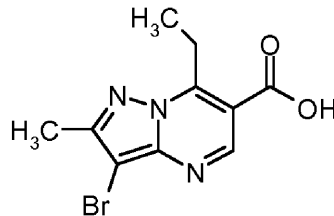
10

【0458】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 0 5$  分 ;  $m/z = 334 / 336 (M+H)^+$  . .  
3 - ブロモ - 7 - エチル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 1 E - 6 )

20

【化 1 2 0】



30

【0459】

室温で、エチル 3 - ブロモ - 7 - エチル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ]ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 3 2 . 1 g、1 0 3 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 4 0 0 m L ) 中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 3 4 . 6 g、8 2 3 m m o l ) の水溶液 ( 水 4 0 0 m L ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。水系残留物を塩酸 ( 1 M ) で酸性とした。得られた沈殿を濾去し、水で洗浄し、3 日間風乾した。得られた粘稠固体を、トルエンと共留去して、標題化合物 2 7 . 1 g ( 9 5 m m o l、理論値の 9 3 % ) を得た。

【0460】

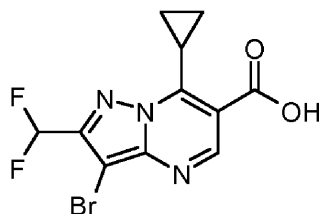
LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 1 . 9 2$  分 ;  $m/z = 284 / 286 (M+H)^+$  . .

40

【0461】

3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - (ジフルオロメチル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 1 E - 7 )

【化 1 2 1】



50

## 【0462】

エチル 3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - (ジフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 6 - カルボキシレート (3.26 g, 9.04 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M ; 5.4 mL) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、塩酸 (1.0 M) を加えることで pH 3 の酸性とし、ブライン (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン及びメタノールの混合物 (9 : 1 ; 100 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、を得た。LC - MS による純度 36% の標題化合物 2.90 g を得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

## 【0463】

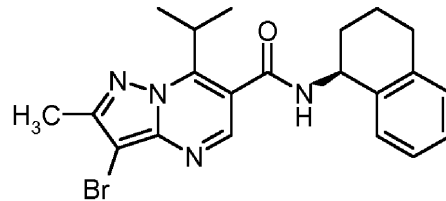
LC - MS (方法 L1) :  $R_t = 1.98$  分 ;  $m/z = 332 / 334 (M+1)^+$ 。

## 【0464】

## 中間体 1F

(S) - 3 - ブロモ - 7 - イソプロピル - 2 - メチル - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 6 - カルボキサミド (1F - 2)

## 【化122】



## 【0465】

3 - ブロモ - 7 - イソプロピル - 2 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 6 - カルボン酸 (1.75 g, 5.87 mmol) 及び (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミン (0.86 g, 5.87 mmol, 0.86 mL) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中溶液に 0 で、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.24 g, 6.46 mmol) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.08 g, 0.59 mmol) を加えた。混合物を 0 で 15 分間及び室温で 2 時間攪拌した。水 (150 mL) を加え、得られた懸濁液を 20 分間攪拌した。固体を濾去し、水で洗浄し、40 で終夜真空乾燥した。標題化合物 2.30 g (5.22 mmol ; 理論値の 82%) を得た。

## 【0466】

LC - MS (方法 L1) :  $R_t = 2.20$  分 ;  $m/z = 427 / 429 (M+H)^+$ 。

## 【0467】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO -  $d_6$ , 方法 M2) 9.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 3H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 3.90 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.93 - 2.63 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15 - 1.68 (m, 4H), 1.51 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H)。

## 【0468】

(S) - 3 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 7 - イソプロピル - 2 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 6 - カルボキサミド (1F - 3)

10

20

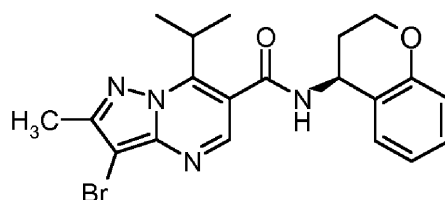
30

40

50



## 【化123】



## 【0469】

0 で、3 - ブロモ - 7 - イソプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 0 . 9 0 g 、 2 . 7 8 m m o l ) 、 ( S ) - クロマン - 4 - イルアミン塩酸塩 ( 0 . 5 2 g 、 2 . 7 8 m m o l ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 4 3 g 、 3 . 3 3 m m o l 、 0 . 5 7 m L ) の脱水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 m L ) 中溶液に、N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 0 . 5 9 g 、 3 . 0 5 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 0 . 0 4 g 、 0 . 2 8 m m o l ) を加えた。混合物を 0 で 1 5 分間及び室温で 2 時間攪拌した。水 ( 9 0 m L ) を加え、得られた沈殿を濾去し、5 0 で終夜真空乾燥した。標題化合物 1 . 0 4 g ( 2 . 4 3 m m o l ; 理論値の 8 8 % ) を得た。

10

## 【0470】

LC - MS ( 方法 L 1 ) : R<sub>t</sub> = 2 . 1 1 分 ; m / z = 4 2 9 / 4 3 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【0471】

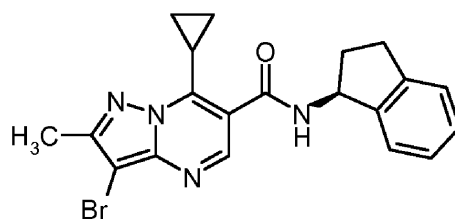
<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z 、 クロロホルム - d<sub>3</sub> 、 方法 M 2 ) 8 . 3 9 ( s 、 1 H ) 、 7 . 2 7 ( s 、 1 H ) 、 7 . 2 6 - 7 . 1 7 ( m 、 1 H ) 、 6 . 9 4 ( m 、 1 H ) 、 6 . 9 0 - 6 . 8 3 ( m 、 1 H ) 、 6 . 1 6 ( d 、 J = 7 . 5 H z 、 1 H ) 、 5 . 3 9 - 5 . 2 9 ( m 、 1 H ) 、 4 . 3 5 ( m 、 1 H ) 、 4 . 1 9 ( m 、 1 H ) 、 4 . 0 5 ( p 、 J = 7 . 1 H z 、 1 H ) 、 2 . 5 2 ( s 、 3 H ) 、 2 . 4 7 - 2 . 3 2 ( m 、 1 H ) 、 2 . 2 2 ( m 、 1 H ) 、 1 . 6 0 ( d d 、 J = 7 . 0 、 6 . 0 H z 、 6 H ) 。

## 【0472】

( S ) - 3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 1 F - 4 )

30

## 【化124】



## 【0473】

窒素雰囲気下に室温で、ジエチルシアノホスホネート ( 2 . 2 g 、 1 3 . 2 m m o l 、 2 . 0 m L ) を、3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 3 . 0 g 、 1 0 . 1 m m o l ; 純度 4 7 % ) 、 ( S ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - アミン ( 1 . 5 g 、 1 1 . 1 m m o l 、 1 . 4 m L ) 及びトリエチルアミン ( 2 . 6 g 、 2 5 . 3 m m o l 、 3 . 5 m L ) のジクロロメタン ( 7 5 m L ) 中溶液に加えた。反応混合物を 1 8 時間攪拌した。沈殿を濾去し、ジクロロメタンで洗浄し、風乾した。標題化合物 0 . 4 g を得た。濾液を減圧下に濃縮した。沈殿が生成した。固体を濾去し、ジクロロメタン及びメタノールで洗浄し、風乾した。1 . 0 g を得た。取得物を合わせた。標題化合物合計 1 . 4 g ( 3 . 3 m m o l ; 理論値の 6 9 % ) を得た。

40

50

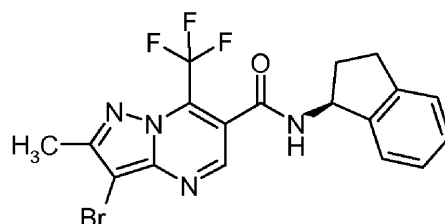
【0474】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.02$ 分 ;  $m/z = 411 / 413 (M+H)^+$ 。

【0475】

(S)-3-プロモ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド(1F-5)

【化125】



10

【0476】

窒素雰囲気下で室温で、ジエチルシアノホスホネート(1.96g、12.04mmol、1.82mL)を、3-プロモ-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(3.00g、9.26mmol)、(S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(1.36g、10.18mmol、1.30mL)及びトリエチルアミン(2.34g、23.14mmol、3.21mL)のジクロロメタン(100mL)中溶液に加えた。反応混合物を5時間攪拌した。水(30mL)を加えた。層を分離した。有機層を水(30mL)で洗浄した。合わせた水層をジクロロメタンで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 500g; ヘプタン、15%-55%酢酸エチル)によって、標題化合物2.95g(6.72mmol; 72%)を得た。

20

【0477】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.15$ 分 ;  $m/z = 439 / 441 (M+H)^+$ 。

【0478】

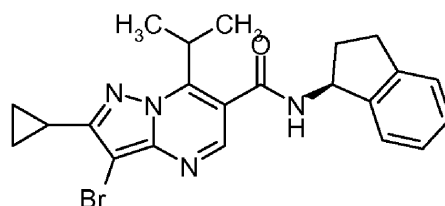
$^1\text{H NMR}$  (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) 11.84(s、1H)、8.52(s、1H)、7.34(d、 $J = 16.4$ Hz、4H)、5.62(s、1H)、3.13-2.83(m、2H)、2.73-2.58(m、1H)、2.35(s、3H)、2.28(d、 $J = 5.8$ Hz、1H)。

30

【0479】

(S)-3-プロモ-2-シクロプロピル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド(1F-6)

【化126】



40

【0480】

3-プロモ-2-シクロプロピル-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(5.06g、15.6mmol)及び(S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(2.08g、15.6mmol、2.0mL)の脱水N,N-ジメチルホルムアミド(150mL)中溶液に0 で、N-(3-ジメチルアミノプロ

50

ピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.29 g, 17.2 mmol) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.21 g, 1.6 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 30 分間及び室温で 4 時間攪拌し、水 (800 mL) に投入した。沈殿を濾去し、水で洗浄し (100 mL で 5 回)、30 で 60 時間真空乾燥した。標題化合物 6.38 g (14.0 mmol; 理論値の 90%) を得た。

【0481】

LC - MS (方法 L1) :  $R_t = 2.25$  分;  $m/z = 439 / 441 (M+H)^+$ 。

【0482】

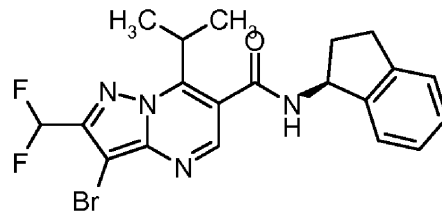
$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム - d、方法 M2) 8.39 (s, 1H)、7.38 - 7.20 (m, 4H)、6.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、5.66 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、3.97 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H)、2.99 (m, 2H)、2.81 - 2.67 (m, 1H)、2.19 (m, 1H)、1.94 (m, 1H)、1.55 (dd,  $J = 7.0, 3.0$  Hz, 6H)、1.19 - 1.05 (m, 4H)。

10

【0483】

(S) - 3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 7 - イソプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド (1F - 7)

【化127】



20

【0484】

3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 7 - イソプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (4.46 g, 8.41 mmol) 及び (S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - アミン (1.78 g, 13.35 mmol, 1.7 mL) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (125 mL) 中溶液に 0 で、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.81 g, 14.68 mmol) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.182 g, 1.34 mmol) を加えた。65 時間攪拌後、反応混合物を水 (1.5 L) に投入し、15 分間攪拌した。沈殿を濾去し、水で洗浄し (75 mL で 3 回)、風乾した。取得物をジクロロメタンに溶かし、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 80 g; ヘプタン、3% - 30% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 2.89 g (6.21 mmol; 理論値の 74%) を得た。

30

【0485】

LC - MS (方法 L1) :  $R_t = 2.13$  分;  $m/z = 449 / 451 (M+H)^+$ 。

40

【0486】

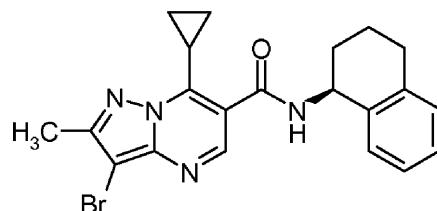
$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム - d、方法 M2) 8.52 (s, 1H)、7.37 - 7.20 (m, 4H)、6.89 (t,  $J = 53.3$  Hz, 1H)、6.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、5.66 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H)、4.04 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H)、3.13 - 2.89 (m, 2H)、2.74 (m, 1H)、2.04 - 1.88 (m, 1H)、1.60 (dd,  $J = 7.1, 3.6$  Hz, 6H)。

【0487】

(S) - 3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチル - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド (1F - 8)

50

## 【化128】



## 【0488】

3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 6 . 0 9 g , 2 0 . 5 7 m m o l ; 純度 4 6 % ) 及び ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミン ( 3 . 0 3 g , 2 0 . 5 7 m m o l , 3 . 0 0 m L ) の脱水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 0 m L ) 中溶液に 0 で、N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 4 . 3 4 g , 2 2 . 6 2 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 0 . 2 8 g , 2 . 0 6 m m o l ) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、攪拌を 7 2 時間続けた。反応混合物を水 ( 8 0 0 m L ) に投入した。得られた沈殿を濾去し、水で洗浄し、風乾した。水からの結晶化及び逆相カラムクロマトグラフィー ( 方法 5 ; 1 2 0 g ) 及びカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 7 ; 1 2 0 g ; ジクロロメタン、0 . 2 % - 2 . 0 % メタノール ) による精製によって、LC - MS による純度 9 7 % の標題化合物 0 . 7 6 g ( 1 . 7 2 m m o l ; 理論値の 8 % ) 及び LC - MS による純度 8 0 % の標題化合物 0 . 7 0 g ( 1 . 3 2 m m o l ; 理論値の 6 % ) を得た。

10

20

## 【0489】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 0 4$  分 ;  $m/z = 4 2 5 / 4 2 7 ( M + H ) ^ +$ 。

## 【0490】

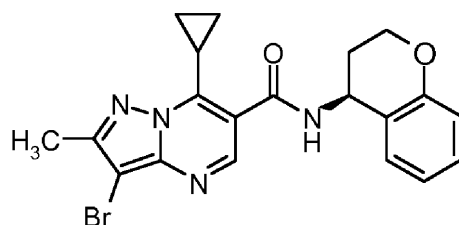
$^1H$  NMR ( 3 0 0 M H z , クロロホルム - d , 方法 M 2 ) 8 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 3 3 ( m , 1 H ) , 7 . 2 3 - 7 . 1 9 ( m , 2 H ) , 7 . 1 6 - 7 . 1 1 ( m , 1 H ) , 6 . 1 6 ( d ,  $J = 8 . 1$  H z , 1 H ) , 5 . 4 6 - 5 . 3 6 ( m , 1 H ) , 2 . 8 4 ( q ,  $J = 6 . 4 , 6 . 0$  H z , 2 H ) , 2 . 5 5 - 2 . 4 8 ( m , 4 H ) , 2 . 2 7 - 2 . 1 6 ( m , 1 H ) , 2 . 0 7 - 1 . 9 8 ( m , 1 H ) , 1 . 9 6 - 1 . 8 4 ( m , 2 H ) , 1 . 6 9 - 1 . 6 2 ( m , 2 H ) , 1 . 2 5 ( d d ,  $J = 8 . 6 , 2 . 4$  H z , 2 H ) 。

30

## 【0491】

( S ) - 3 - ブロモ - N - ( クロマン - 4 - イル ) - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 1 F - 9 )

## 【化129】



40

## 【0492】

3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 7 5 0 m g , 2 . 5 3 m m o l ) , ( S ) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 ( 4 9 5 m g , 2 . 6 7 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 3 8 4 m g , 3 . 8 0 m m o l , 0 . 5 3 m L ) の脱水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 5 m L ) 中懸濁液に 0 で、N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 5 3 4 m g , 2 . 7 9 m m o l ) 及び 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( 3 5 m g , 0

50

. 25 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、攪拌を 18 時間続けた。N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (57 mg、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を 24 時間攪拌し、水 (300 mL) に投入した。混合物を 15 分間攪拌した。得られた沈殿を濾去し、水 (40 mL で 2 回) 及びジイソプロピルエーテル (40 mL で 2 回) で洗浄し、風乾して、標題化合物 857 mg (2.01 mmol; 理論値の 79%) を得た。

【0493】

LC - MS (方法 L1) :  $R_t = 1.98$  分;  $m/z = 427 / 429 (M+H)^+$ 。

【0494】

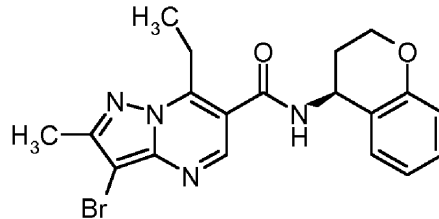
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ , 方法 M2) 9.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.40 - 7.10 (m, 2H)、7.03 - 6.67 (m, 2H)、5.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H)、4.38 - 4.08 (m, 2H)、2.54 (m, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.31 - 1.95 (m, 2H)、1.49 - 1.09 (m, 4H)。

10

【0495】

(S) - 3 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 7 - エチル - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド (1F - 10)

【化130】



20

【0496】

3 - ブロモ - 7 - エチル - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (1000 mg、3.52 mmol)、(S) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 (653 mg、3.52 mmol) 及びトリエチルアミン (534 mg、5.28 mmol、0.73 mL) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (35 mL) 中懸濁液に 0 で、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (810 mg、4.22 mmol) 及びエチル (ヒドロキシイミノ) シアノアセテート (50 mg、0.352 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、攪拌を 18 時間続けた。混合物を水 (300 mL) に投入した。混合物を 15 分間攪拌した。得られた白色沈殿を濾去し、水で洗浄し、風乾した。固体を、ジクロロメタンと共留去して、標題化合物 1312 mg (3.16 mmol、理論値の 90%) を得た。

30

【0497】

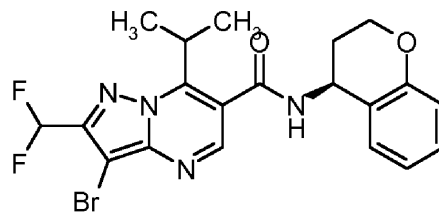
LC - MS (方法 L1) :  $R_t = 2.03$  分;  $m/z = 415 / 417 (M+H)^+$ 。

【0498】

(S) - 3 - ブロモ - N - (クロマン - 4 - イル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 7 - イソプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド (1F - 11)

40

【化131】



【0499】

50

窒素雰囲気下に 3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 2 . 27 g、6 . 79 mmol )、( S ) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 ( 1 . 26 g、6 . 79 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 83 g、8 . 15 mmol、1 . 13 mL ) の脱水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 50 mL ) 中混合物を 0 で攪拌しながら、それに、N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 . 43 g、7 . 47 mmol ) 及びエチルシアノ ( ヒドロキシイミノ ) アセテート ( 0 . 10 g、0 . 68 mmol ) を加えた。得られた混合物を攪拌しながら、終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を塩酸 ( 1 . 0 M ; 500 mL ) に投入し、酢酸エチルで抽出した ( 150 mL で 3 回 )。合わせた抽出液をブラインで洗浄し ( 100 mL で 3 回 )、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。酢酸エチル ( 10 mL ) 及びジイソプロピルエーテル ( 5 mL ) 中での磨砕による精製によって、標題化合物 1 . 95 g ( 4 . 20 mmol ; 理論値の 62 % ) を得た。

【 0500 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2.12$  分 ;  $m/z = 465 / 467 (M+1)^+$ 。

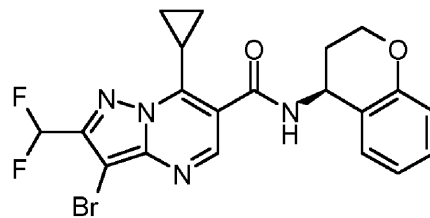
【 0501 】

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M 2 ) 9 . 25 ( d、J = 8 . 0 Hz、1 H )、8 . 70 ( s、1 H )、7 . 49 - 7 . 15 ( m、3 H )、6 . 98 - 6 . 90 ( m、1 H )、6 . 85 - 6 . 78 ( m、1 H )、5 . 29 - 5 . 18 ( m、1 H )、4 . 35 - 4 . 16 ( m、2 H )、3 . 91 ( 7 重線、J = 7 . 0 Hz、1 H )、2 . 29 - 2 . 16 ( m、1 H )、2 . 13 - 2 . 00 ( m、1 H )、1 . 51 ( dd、J = 9 . 2、7 . 1 Hz、6 H )。

【 0502 】

( S ) - 3 - ブロモ - N - ( クロマン - 4 - イル ) - 7 - シクロプロピル - 2 - (ジフルオロメチル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 1 F - 12 )

【 化 132 】



【 0503 】

0 で窒素雰囲気下に、3 - ブロモ - 7 - シクロプロピル - 2 - (ジフルオロメチル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 2 . 90 g、8 . 73 mmol )、( S ) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 ( 1 . 62 g、8 . 73 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 1 . 06 g、10 . 48 mmol、1 . 46 mL ) の脱水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 75 mL ) 中混合物を攪拌しながら、それに N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 . 84 g、9 . 61 mmol ) 及びエチルシアノ ( ヒドロキシイミノ ) アセテート ( 0 . 12 g、0 . 87 mmol ) を加えた。得られた混合物を攪拌しながら、終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を塩酸 ( 1 . 0 M ; 500 mL ) に投入し、酢酸エチルで抽出した ( 150 mL で 3 回 )。合わせた抽出液をブラインで洗浄し ( 100 mL で 3 回 )、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。酢酸エチル ( 10 mL ) 及びジイソプロピルエーテル ( 5 mL ) 中での磨砕による精製によって、標題化合物 0 . 97 g ( 2 . 09 mmol ; 2 段階で理論値の 23 % ) を得た。

【 0504 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2.12$  分 ;  $m/z = 463 / 465 (M+1)^+$ 。

【 0505 】

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M 2 ) 9 . 18 ( d、J = 8 . 0

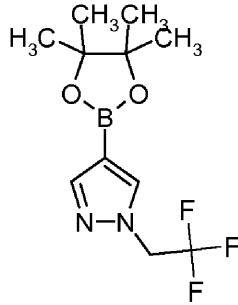
H z、1 H)、7.49 - 7.14 (m、3 H)、6.97 - 6.90 (m、1 H)、6.81 (dd、J = 8.2、1.1 Hz、1 H)、5.28 - 5.19 (m、1 H)、4.35 - 4.26 (m、1 H)、4.26 - 4.17 (m、1 H)、2.60 - 2.51 (m、2 H)、2.28 - 2.17 (m、1 H)、2.13 - 2.01 (m、1 H)、1.38 - 1.30 (m、2 H)、1.27 - 1.18 (m、2 H)。

【0506】

中間体 1 H

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール (1 H - 1)

【化133】



10

【0507】

2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.66 g、2.86 mmol、0.4 mL) を、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0.46 g、2.37 mmol) 及び炭酸セシウム (1.60 g、4.92 mmol) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中混合物に 0 で加えた。30分攪拌後、反応混合物を昇温させて室温とした。3時間攪拌後、反応混合物を水 (200 mL) に投入し、混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で3回)。合わせた有機層を水 (100 mL で3回) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物 0.42 g (1.51 mmol; 理論値の64%) を得た。

20

【0508】

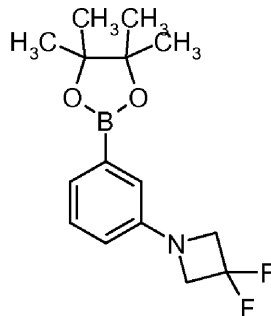
GC - MS (方法 L 9) : R<sub>t</sub> = 3.36 分; m/z = 276 M<sup>+</sup>。

30

【0509】

3, 3 - ジフルオロ - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) アゼチジン (1 H - 2)

【化134】



40

【0510】

1, 3 - ジブロモベンゼン (0.52 g、2.22 mmol、0.27 mL)、3, 3 - ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.19 g、1.48 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.68 g、0.07 mmol)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (0.09 g、0.15 mmol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (0.57 g、5.93 mmol) の脱水 1, 4 -

50

ジオキサン (12.0 mL) 中混合物を15分間アルゴンパージし、100 で3時間攪拌した。反応混合物 (40 mL) に水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (40 mL で2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法L7; 12 g; ヘプタン、0.5% - 5% 酢酸エチル) による精製によって、1-(3-ブロモフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン 0.14 g (0.55 mmol; 理論値の37%) を得た。

【0511】

GC-MS (方法L9):  $R_t = 3.54$  分;  $m/z = 247 / 249 M^+$ 。

【0512】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 7.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、6.95 (m, 1H)、6.62 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、6.40 (m, 1H)、4.21 (t,  $J = 11.8$  Hz, 4H)。

【0513】

1-(3-ブロモフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン (132 mg, 0.53 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (203 mg, 0.80 mmol)、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)ジクロライド (44 mg, 0.05 mmol) 及び酢酸カリウム (157 mg, 1.60 mmol) の脱水1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中混合物を5分間アルゴンパージし、90 で1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法L7; 12 g; ヘプタン、0.5% - 5% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 58 mg (0.20 mmol; 理論値の37%) を得た。

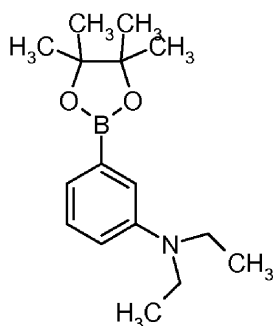
【0514】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 7.41 - 7.21 (m, 2H)、6.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、6.66 - 6.53 (m, 1H)、4.21 (s, 4H)、1.34 (s, 12H)。

【0515】

N,N-ジエチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1H-3)

【化135】



【0516】

1,3-ジブロモベンゼン (590 mg, 2.48 mmol, 0.30 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0) (80 mg, 0.08 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (100 mg, 0.17 mmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (640 mg, 6.62 mmol) の脱水1,4-ジオキサン (15.0 mL) 中混合物を10分間アルゴンパージした。ジエチルアミン (120 mg, 1.66 mmol, 0.17 mL) を加え、得られた混合物を100 で3時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、水 (40 mL) を加えた。



得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(40 mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 12 g; ヘプタン、0.5% - 5.0% ジイソプロピルエーテル)による精製によって、3-プロモ-N,N-ジエチルアニリン 159 mg (0.49 mmol; 理論値の30%)を得た。

【0517】

GC-MS(方法L9):  $R_t = 3.81$ 分;  $m/z = 227/229 M^+$ 。

【0518】

3-プロモ-N,N-ジエチルアニリン(159 mg、0.49 mmol、70%)、ビス(ピナコラト)ジボロン(186 mg、0.73 mmol)、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)ジクロライド(40 mg、0.05 mmol)及び酢酸カリウム(144 mg、1.46 mmol)の脱水1,4-ジオキサン(7.0 mL)中混合物を5分間アルゴンパージし、90 で1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去し、残留物をhydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 12 g; ヘプタン、0.5% - 5% 酢酸エチル)による精製によって、標題化合物123 mg (0.40 mmol; 理論値の82%)を得た。

【0519】

GC-MS(方法L9):  $R_t = 4.60$ 分;  $m/z = 275 M^+$ 。

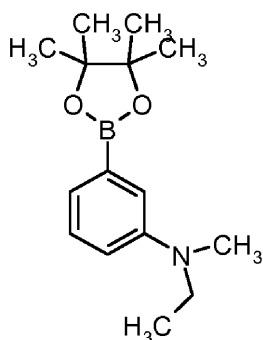
【0520】

$^1H$  NMR(300 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 7.25 - 7.07 (m、3H)、6.80 (dd、 $J = 8.2, 2.4$  Hz、1H)、3.37 (q、 $J = 7.0$  Hz、4H)、1.33 (s、12H)、1.15 (t、 $J = 7.0$  Hz、6H)。

【0521】

N-エチル-N-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1H-4)

【化136】



【0522】

1,3-ジプロモベンゼン(586 mg、2.48 mmol、0.30 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(76 mg、0.08 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(96 mg、0.17 mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(636 mg、6.62 mmol)の脱水1,4-ジオキサン(15 mL)中混合物を10分間アルゴンパージした。N-エチルメチルアミン(136 mg、2.30 mmol、0.20 mL)を加え、反応混合物を100 で3時間攪拌した。水(40 mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(40 mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 12 g; ヘプタン、0.5% - 5% ジイソプロピルエーテル)による精製によって、3-プロモ-N-エチル-N-メチルアニリン253 mg (1.18 mmol; 理論値の71%)を得た。

【0523】

GC - MS (方法 L 9) :  $R_t = 3.67$  分 ;  $m/z = 213 / 215 M^+$ 。

【0524】

3 - ブロモ - N - エチル - N - メチルアニリン (253 mg、1.18 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (450 mg、1.77 mmol)、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) ジクロライド (97 mg、0.12 mmol) 及び酢酸カリウム (348 mg、3.55 mmol) の脱水 1,4 - ジオキサン (10 mL) 中混合物を 5 分間アルゴンパージし、90 で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。溶媒を減圧下に除去し、残留物を hydromatrix 上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L 7 ; 12 g ; ヘプタン、0.5% - 5% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 233 mg (0.88 mmol ; 理論値の 75%) を得た。

10

【0525】

GC - MS (方法 L 9) :  $R_t = 4.61$  分 ;  $m/z = 261 M^+$ 。

【0526】

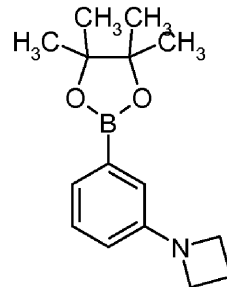
$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム - d、方法 M 2) 7.28 - 7.10 (m、3H)、6.88 - 6.79 (m、1H)、3.42 (q、 $J = 7.1$  Hz、2H)、2.92 (s、3H)、1.33 (s、12H)、1.11 (t、 $J = 7.1$  Hz、3H)。

【0527】

1 - (3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)アゼチジン (1H - 5)

20

【化137】



30

【0528】

1,3 - ジブロモベンゼン (586 mg、2.48 mmol、0.30 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (76 mg、0.08 mmol)、9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (96 mg、0.17 mmol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (636 mg、6.62 mmol) の脱水 1,4 - ジオキサン (15 mL) 中混合物を 10 分間アルゴンパージした。アゼチジン (128 mg、2.23 mmol、0.15 mL) を加え、反応混合物を 100 で 3 時間攪拌した。水 (40 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (40 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、hydromatrix 上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L 7 ; 12 g ; ヘプタン、0.5% - 5% ジイソプロピルエーテル) による精製によって、1 - (3 - ブロモフェニル)アゼチジン 281 mg (1.33 mmol ; 理論値の 80%) を得た。

40

【0529】

GC - MS (方法 L 9) :  $R_t = 3.94$  分 ;  $m/z = 211 / 213 M^+$ 。

【0530】

1 - (3 - ブロモフェニル)アゼチジン (253 mg、1.19 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (454 mg、1.79 mmol)、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) ジクロライド (97 mg、0.12 mmol) 及

50

び酢酸カリウム (351 mg、3.58 mmol) の脱水 1,4-ジオキサソラン (10 mL) 中混合物を 5 分間アルゴンパージし、90 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、hydromatrix 上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 12 g; ヘプタン、0.5% - 5% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 282 mg (0.95 mmol; 理論値の 79%) を得た。

【0531】

GC-MS (方法 L9):  $R_t = 4.85$  分;  $m/z = 259 M^+$ 。

【0532】

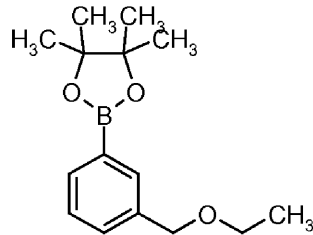
$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法 M2) 7.28 - 7.15 (m、2H)、6.88 (d、 $J = 2.3$  Hz、1H)、6.56 (s、1H)、3.89 (t、 $J = 7.2$  Hz、4H)、2.41 - 2.28 (m、2H)、1.34 (s、12H)。

10

【0533】

2-(3-(エトキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1H-6)

【化138】



20

【0534】

エタノール (0.07 g、1.52 mmol、0.10 mL) の脱水テトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム鉱油中 60% 品 (重量) (0.061 g、1.52 mmol) を加えた。5 分間攪拌後、2-(3-(プロモメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.45 g、1.52 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液を加えた。2 時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、hydromatrix 上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 40 g; ヘプタン、1% - 5% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 0.16 g (0.61 mmol; 理論値の 40%) を得た。

30

【0535】

GC-MS (方法 L9):  $R_t = 4.27$  分;  $m/z = 262 M^+$ 。

【0536】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法 M2) 7.80 - 7.69 (m、2H)、7.52 - 7.43 (m、1H)、7.36 (t、 $J = 7.4$  Hz、1H)、4.51 (s、2H)、3.53 (q、 $J = 7.0$  Hz、2H)、1.34 (s、12H)、1.24 (t、 $J = 7.0$  Hz、3H)。

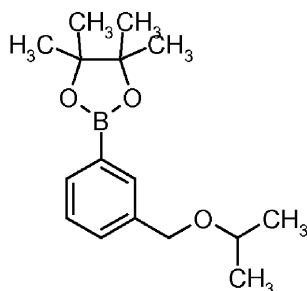
40

【0537】

2-(3-(イソプロポキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1H-7)

50

## 【化139】



## 【0538】

2-(3-(プロモメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(400 mg、1.35 mmol)及び2-プロパノール(405 mg、6.73 mmol、0.52 mL)の脱水テトラヒドロフラン(10 mL)中溶液に、水素化ナトリウム鉱油中60%品(重量)(242 mg、6.06 mmol)を加えた。2時間攪拌後、反応混合物をhydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 12 g; ヘプタン、1% - 5% 酢酸エチル)による精製によって、標題化合物100 mg(0.36 mmol; 理論値の25%)を得た。

## 【0539】

GC-MS(方法L9):  $R_t = 4.01$ 分;  $m/z = 276 M^+$ 。

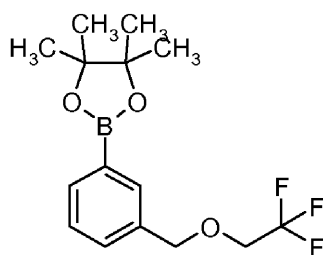
## 【0540】

$^1H$  NMR(300 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 7.79 - 7.68 (m、2H)、7.53 - 7.44 (m、1H)、7.35 (t、 $J = 7.5$  Hz、1H)、4.51 (s、2H)、3.75 - 3.60 (m、1H)、1.34 (s、12H)、1.21 (d、 $J = 6.1$  Hz、6H)。

## 【0541】

4,4,5,5-テトラメチル-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1H-8)

## 【化140】



## 【0542】

2-(3-(プロモメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(400 mg、1.35 mmol)及び2,2,2-トリフルオロエタノール(674 mg、6.73 mmol、0.49 mL)の脱水テトラヒドロフラン(10 mL)中溶液に、水素化ナトリウム鉱油中60%品(重量)(242 mg、6.06 mmol)を加えた。24時間攪拌後、反応混合物を珪藻土で濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、それ以上精製せずに用いた。

## 【0543】

GC-MS(方法L9):  $R_t = 4.01$ 分;  $m/z = 316 M^+$ 。

## 【0544】

N-メチル-N-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)エタンアミン(1H-9)

10

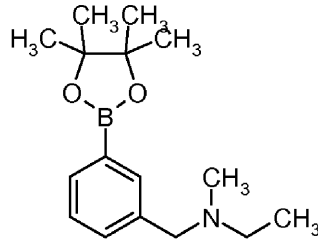
20

30

40

50

## 【化 1 4 1】



## 【0 5 4 5】

2 - ( 3 - ( プロモメチル ) フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 4 0 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l ) 及び N - エチルメチルアミン ( 3 9 8 m g 、 6 . 7 3 m m o l 、 0 . 5 9 m L ) の脱水テトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) 中溶液に、水素化ナトリウム鉱油中 6 0 % 品 ( 重量 ) ( 2 4 2 m g 、 6 . 0 6 m m o l ) を加えた。2 時間攪拌後、反応混合物を hydromatrix 上にコーティングした。hydromatrix をヘプタン及び酢酸エチルの混合物で洗った。固体を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。粗取得物をそれ以上精製せずに用いた。

10

## 【0 5 4 6】

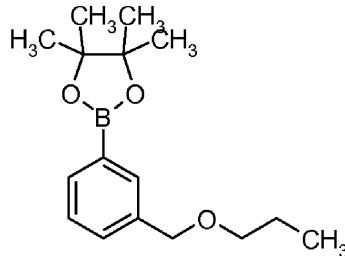
GC - MS ( 方法 L 9 ) : R<sub>t</sub> = 4 . 4 0 分 ; m / z = 2 7 5 M<sup>+</sup>。

## 【0 5 4 7】

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 3 - ( プロポキシメチル ) フェニル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 H - 1 0 )

20

## 【化 1 4 2】



30

## 【0 5 4 8】

2 - ( 3 - ( プロモメチル ) フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 4 0 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l ) 及び 1 - プロパノール ( 4 0 5 m g 、 6 . 7 3 m m o l 、 0 . 5 1 m L ) の脱水テトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) 中溶液に、水素化ナトリウム鉱油中 6 0 % 品 ( 重量 ) ( 2 4 2 m g 、 6 . 0 6 m m o l ) を加えた。1 . 5 時間攪拌後、反応混合物を珪藻土で濾過し、減圧下に濃縮して、GC - MS による純度 7 4 % の標題化合物 5 0 3 m g を得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

## 【0 5 4 9】

GC - MS ( 方法 L 9 ) : R<sub>t</sub> = 4 . 4 6 分 ; m / z = 2 7 6 M<sup>+</sup>。

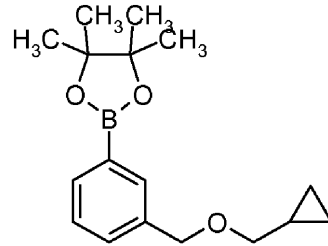
40

## 【0 5 5 0】

2 - ( 3 - ( ( シクロプロピルメトキシ ) メチル ) フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 H - 1 1 )

50

## 【化143】



## 【0551】

10

2 - ( 3 - ( プロモメチル ) フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 400 mg、1.35 mmol ) 及びシクロプロパンメタノール ( 486 mg、6.73 mmol、0.55 mL ) の脱水テトラヒドロフラン ( 10 mL ) 中溶液に、水素化ナトリウム鉱油中60%品 ( 重量 ) ( 242 mg、6.06 mmol ) を加えた。1.5時間攪拌後、反応混合物を珪藻土で濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物573 mg ( 1.35 mmol ; 理論値の100% ) を得た。

## 【0552】

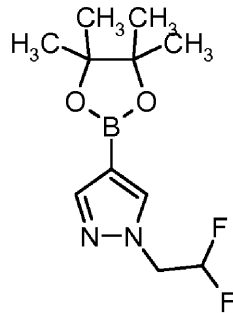
GC - MS ( 方法 L 9 ) :  $R_t = 4.86$  分 ;  $m/z = 288 M^+$ 。

## 【0553】

20

1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 1 H - 12 )

## 【化144】



30

## 【0554】

2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート ( 1.00 g、4.67 mmol ) を 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 0.91 mg、4.67 mmol ) 及び炭酸セシウム ( 3.04 g、9.34 mmol ) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド ( 18 mL ) 中混合物に加えた。得られた混合物を室温で72時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 150 mL ) で希釈し、ブラインで洗浄した ( 100 mL で3回 )。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 方法 L 7 ; 12 g ; ヘプタン、10% - 30% 酢酸エチル ) による精製によって、標題化合物0.44 g ( 1.68 mmol ; 理論値の36% ) を得た。

40

## 【0555】

GC - MS ( 方法 L 9 ) :  $R_t = 3.58$  分 ;  $m/z = 258 M^+$ 。

## 【0556】

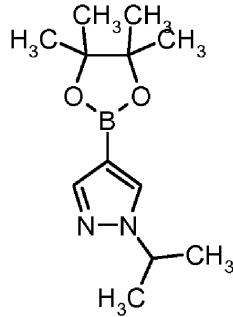
$^1H$  NMR ( 300 MHz、クロロホルム - d、方法 M 2 ) 7.83 ( s、1 H )、7.76 ( s、1 H )、6.09 ( tt、 $J = 55.5、4.3$  Hz、1 H )、4.47 ( td、 $J = 13.5、4.3$  Hz、2 H )、1.32 ( s、12 H )。

## 【0557】

1 - イソプロピル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 1 H - 13 )

50

## 【化 1 4 5】



10

## 【0 5 5 8】

2-ヨードプロパン (1.14 g、6.70 mmol、0.67 mL) を、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.00 g、5.15 mmol) 及び炭酸セシウム (3.49 g、10.72 mmol) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物に 0 で加えた。30分攪拌後、氷水浴を外した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (100 mL で3回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L 7 ; 12 g ; ヘプタン、10% - 30% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 0.69 g (2.32 mmol ; 理論値の 57%) を得た。

20

## 【0 5 5 9】

GC-MS (方法 L 9) :  $R_t = 3.86$  分 ;  $m/z = 236 M^+$ 。

## 【0 5 6 0】

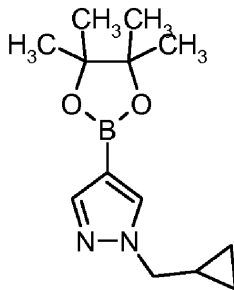
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法 M 2) 7.79 (s、1H)、7.74 (s、1H)、4.52 (p、 $J = 6.7$  Hz、1H)、1.50 (d、 $J = 6.7$  Hz、6H)、1.32 (s、12H)。

## 【0 5 6 1】

1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1H-14)

30

## 【化 1 4 6】



40

## 【0 5 6 2】

(プロモメチル)シクロプロパン (0.95 mg、6.70 mmol、0.70 mL、95%) を、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.00 g、5.15 mmol) 及び炭酸セシウム (3.49 mg、10.72 mmol) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物に 0 で加えた。30分間攪拌後、氷水浴を外した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (100 mL で3回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 1.30 g (4.38 mmol、理論値の 85%) を得た。

## 【0 5 6 3】

50

GC - MS (方法 L 9) :  $R_t = 4.35$  分 ;  $m/z = 247 M^+$ 。

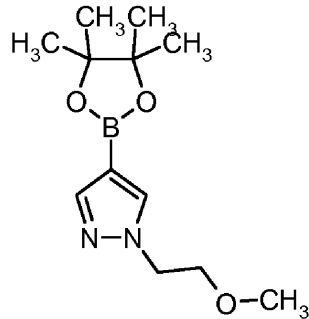
【0564】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム - d、方法 M 2) 7.81 (s、1H)、7.79 (s、1H)、3.99 (d、 $J = 7.1$  Hz、2H)、1.32 (s、12H)、1.27 (m、1H)、0.71 - 0.58 (m、2H)、0.41 - 0.33 (m、2H)。

【0565】

1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (1H - 15)

【化147】



10

【0566】

2 - ブロモエチルメチルエーテル (0.93 g、6.70 mmol、0.64 mL) を、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (1.00 g、5.15 mmol) 及び炭酸セシウム (3.49 mg、10.72 mmol) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物に 0 で加えた。30 分間攪拌後、氷水浴を外した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (100 mL で 3 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L 7 ; 12 g ; ヘプタン、10% - 30% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 0.74 g (2.92 mmol ; 理論値の 57%) を得た。

30

【0567】

GC - MS (方法 L 9) :  $R_t = 4.21$  分 ;  $m/z = 251 M^+$ 。

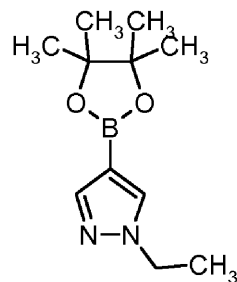
【0568】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム - d、方法 M 2) 7.79 (s、1H)、7.76 (s、1H)、4.29 (t、 $J = 5.3$  Hz、2H)、3.75 (t、 $J = 5.3$  Hz、2H)、3.32 (s、3H)、1.31 (s、12H)。

【0569】

1 - エチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (1H - 16)

【化148】



40

【0570】

50



エチルトリフルオロメタンスルホネート (1.00 g、5.61 mmol) を、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.99 g、5.10 mmol) 及び炭酸セシウム (3.46 g、10.62 mmol) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物に 0 で加えた。30 分間攪拌後、氷水浴を外した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。ヨードエタン (0.80 g、5.10 mmol、0.41 mL) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (100 mL で 3 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 1.25 g (4.50 mmol、6 理論値の 8%) を得た。

【0571】

GC-MS (方法 L9) :  $R_t = 3.78$  分 ;  $m/z = 222 M^+$ 。

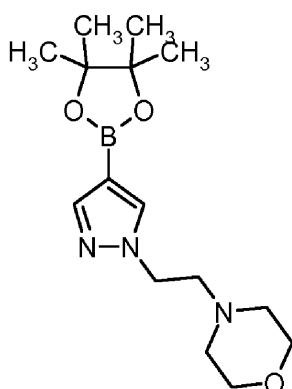
【0572】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法 M2) 7.80 - 7.76 (m、1H)、7.70 (s、1H)、4.19 (q、 $J = 7.3$  Hz、2H)、1.47 (t、 $J = 7.3$  Hz、3H)、1.32 (s、12H)。

【0573】

4-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン (1H-17)

【化149】



【0574】

4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (1.25 mg、6.70 mmol) を、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.00 g、5.15 mmol) 及び炭酸セシウム (5.54 g、17.01 mmol) の脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物に 0 で加えた。30 分間攪拌後、氷水浴を外した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (100 mL で 3 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7 ; 12 g ; 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 0.75 g (2.44 mmol ; 理論値の 47%) を得た。

【0575】

GC-MS (方法 L9) :  $R_t = 5.49$  分 ; (質量検出せず)。

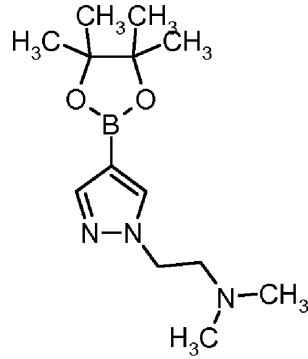
【0576】

$^1H$  NMR (300 MHz、クロロホルム-d、方法 M2) 7.80 - 7.75 (m、1H)、7.73 (s、1H)、4.25 (t、 $J = 6.8$  Hz、2H)、3.73 - 3.64 (m、4H)、2.81 (t、 $J = 6.8$  Hz、2H)、2.50 - 2.42 (m、4H)、1.32 (s、12H)。

【0577】

N,N-ジメチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン (1H-18)

## 【化150】



10

## 【0578】

2 - ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩 (0.97 g、6.70 mmol) を、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1.00 g、5.15 mmol) 及び炭酸セシウム (5.54 g、17.01 mmol) の脱水 N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中混合物に 0 で加えた。30 分間攪拌後、氷水浴を外した。反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (100 mL で 3 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 1.00 g (3.41 mmol; 理論値の 66%) を得た。

20

## 【0579】

GC - MS (方法 L9) :  $R_t = 4.48$  分; (質量検出せず)。

## 【0580】

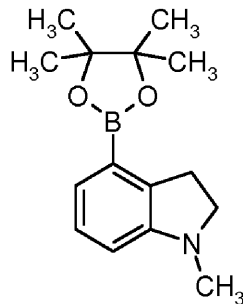
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、クロロホルム - d、方法 M2) 7.78 (s、1H)、7.74 (s、1H)、4.23 (t、 $J = 6.8$  Hz、2H)、2.76 (t、 $J = 6.8$  Hz、2H)、2.26 (s、6H)、1.31 (s、12H)。

## 【0581】

1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン (1H - 19)

## 【化151】

30



## 【0582】

4 - ブロモインドリン (900 mg、4.54 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 0 で、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 品、254 mg、6.36 mmol) を少量ずつ加えた。添加後、混合物を 5 分間攪拌した。次に、ヨウ化メチル (838 mg、5.91 mmol、0.37 mL) を 0 で滴下した。得られた懸濁液を終夜攪拌しながら、昇温させて室温とした。反応混合物を水 (100 mL) に投入し、ジエチルエーテルで抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 12 g; ヘプタン、0% - 5% 酢酸エチル) による精製によって、4 - ブロモ - 1 - メチルインドリン 346 mg (0.16 mmol; 理論値の 36%) を得た。

40

50

## 【0583】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.08$  分 ;  $m/z = 212 / 214 (M+H)^+$ 。

## 【0584】

4-プロモ-1-メチルインドリン(346 mg、1.63 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(497 mg、1.96 mmol)及び酢酸カリウム(480 mg、4.89 mmol)の脱水1,4-ジオキサン(5 mL)中混合物を攪拌しながら、アルゴンで10分間脱気した。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)ジクロライド(60 mg、0.08 mmol)を加え、得られた混合物を、密閉バイアル中90 °Cで室温で72時間にわたりアルゴン雰囲気下に24時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(100 mL)で希釈し、珪藻土で濾過した。水(30 mL)を加え、層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出した(20 mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し(10 mLで2回)、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6; 40 g、ヘプタン、10% - 35% 酢酸エチル)による精製によって、標題化合物289 mg(1.12 mmol; 理論値の68%)を得た。

10

## 【0585】

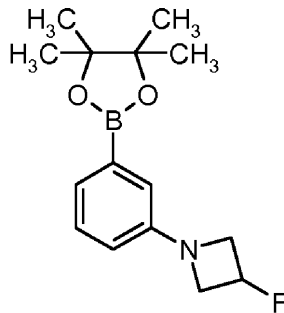
LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.02$  分 ;  $m/z = 260 (M+H)^+$ 。

## 【0586】

3-フルオロ-1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アゼチジン(1H-20)

20

## 【化152】



30

## 【0587】

1,3-ジプロモベンゼン(3.2 g、13.45 mmol、1.6 mL)、3-フルオロアゼチジン塩酸塩(1.0 g、8.96 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0.5 g、0.89 mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(3.5 g、35.90 mmol)の脱水1,4-ジオキサン(70 mL)中懸濁液を脱気し(アルゴン、10分間)、それに、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.4 g、0.45 mmol)を加えた。反応混合物を95 °Cで18時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。水(20 mL)及び酢酸エチル(100 mL)を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(50 mLで2回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 500 g; ヘプタン、15% - 40% 酢酸エチル)による精製によって、GC-MSによる純度89%の1-(3-プロモフェニル)-3-フルオロアゼチジン1.1 g(4.10 mmol; 理論値の45%)を得た。

40

## 【0588】

GC-MS (方法A)  $R_t = 3.88$  分 ;  $m/z = 229 / 231 M^+$ 。

## 【0589】

1-(3-プロモフェニル)-3-フルオロアゼチジン(1.06 g、4.61 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.76 g、6.91 mmol)、酢酸カリウム(1.36 g、13.82 mmol)及び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)ジクロライド(0.38 g、0.46 mmol)の脱水1,4-ジ

50

オキサソ(60 mL)中混合物を10分間アルゴンパージした。反応混合物を90 で1.5時間及び60 で72時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 500 g; ヘプタン、10% - 40% 酢酸エチル)及び(方法L7; 300 g; ヘプタン、10% - 30% 酢酸エチル)による精製によって、LC-MSによる純度70%の標題化合物0.92 g (3.32 mmol; 理論値の72%)を得た。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

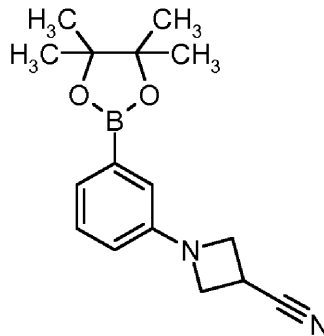
【0590】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.10$ 分;  $m/z = 278$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0591】

1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アゼチジン-3-カルボニトリル(1H-21)

【化153】



【0592】

1,3-ジプロモベンゼン(2.98 g、12.65 mmol、1.5 mL)、アゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩(1.0 g、8.43 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0.49 g、0.84 mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(3.2 g、33.70 mmol)の脱水1,4-ジオキサソ(70 mL)中懸濁液を脱気し(アルゴン、10分間)、それにトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.39 g、0.42 mmol)を加えた。反応混合物を95 で3時間攪拌し、放冷して室温とした。水(20 mL)及び酢酸エチル(100 mL)を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(50 mLで2回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 500 g; ヘプタン、10% - 30% 酢酸エチル)による精製によって、1-(3-プロモフェニル)アゼチジン-3-カルボニトリル1.25 g (5.28 mmol; 理論値の62%)を得た。

【0593】

GC-MS(方法A)  $R_t = 4.87$ 分;  $m/z = 236 / 238$  M<sup>+</sup>。

【0594】

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) 7.14 (t、J = 8.0 Hz、1H)、6.97 - 6.82 (m、1H)、6.66 (t、J = 2.0 Hz、1H)、6.51 - 6.42 (m、1H)、4.10 (dd、J = 8.4、7.5 Hz、2H)、3.99 (dd、J = 7.5、5.4 Hz、2H)、3.90 - 3.77 (m、1H)。

【0595】

1-(3-プロモフェニル)アゼチジン-3-カルボニトリル(1.25 g、5.28 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.01 g、7.91 mmol)、酢酸カリウム(1.55 g、15.83 mmol)及び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)ジクロライド(0.43 g、0.53 mmol)の脱水1,4-ジオキサソ(60 mL)中混合物を、5分間アルゴンパージした。反応混合物を90

で1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー（方法L7；500g；ヘプタン、10% - 40% 酢酸エチル）によって、標題化合物1.32g（4.65mmol；理論値の88%）を得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、取得物は20%（重量）のビス（ピナコラト）ジボロンを含んでいた。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

【0596】

LC-MS（方法L1）：R<sub>t</sub> = 2.04分；m/z = 285（M+H）<sup>+</sup>。

【0597】

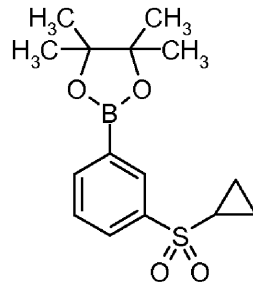
<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2） 7.22（t、J = 7.6 Hz、1H）、7.09（d、J = 7.2 Hz、1H）、6.72（d、J = 2.2 Hz、1H）、6.61（dd、J = 7.5、2.1 Hz、1H）、4.13 - 4.04（m、2H）、4.03 - 3.93（m、2H）、3.87 - 3.77（m、1H）、1.28（s、12H）。

10

【0598】

2 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1H - 22)

【化154】



20

【0599】

0 で3-クロロ過安息香酸（3.23g、13.09mmol、純度70%）を、（3-ブロモフェニル）（シクロプロピル）スルファン（1.00g、4.36mmol）のジクロロメタン（15mL）中溶液に加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、2時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液（2M；10mL）及び酢酸エチル（30mL）を反応混合物に加えた。層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した（30mLで2回）。合わせた有機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10mL）及びブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。固体残留物を酢酸エチル（20mL）に溶かし、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10mLで2回）及び水（10mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に除去した。1-ブロモ-3-(シクロプロピルスルホニル)ベンゼン1.08g（4.14mmol；理論値の95%）を得た。

30

【0600】

GC-MS（方法A）R<sub>t</sub> = 4.69分；m/z = 260 / 262 M<sup>+</sup>。

40

【0601】

<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2） 8.06（t、J = 1.8 Hz、1H）、8.00 - 7.88（m、2H）、7.63（t、J = 7.9 Hz、1H）、3.03 - 2.93（m、1H）、1.20 - 1.11（m、2H）、1.11 - 1.03（m、2H）。

【0602】

1-ブロモ-3-(シクロプロピルスルホニル)ベンゼン（1.08g、4.14mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.58g、6.21mmol）、酢酸カリウム（1.22g、12.42mmol）及び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）ジクロライド（0.34g、0.41mmol）の脱水1,4-

50

ジオキサソ(50 mL)中混合物を5分間アルゴンパージした。反応混合物を90で1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 500g; ヘプタン、10% - 40% 酢酸エチル)によって、標題化合物1.07g(3.47mmol; 理論値の84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR分析により、取得物は4%(重量)のビス(ピナコラト)ジボロンを含んでいた。取得物を、それ以上精製せずに用いた。

【0603】

C-MS(方法A):  $R_t = 6.04$ 分;  $m/z = 308 M^+$ 。

【0604】

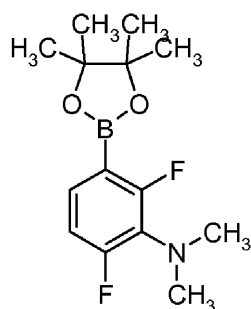
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) 8.10(s、1H)、8.05-7.95(m、2H)、7.68(t、 $J = 7.6$ Hz、1H)、2.97-2.85(m、1H)、1.33(s、12H)、1.13-1.08(m、2H)、1.07-1.00(m、2H)。

10

【0605】

2,6-ジフルオロ-N,N-ジメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1H-23)

【化155】



20

【0606】

3-プロモ-2,6-ジフルオロアニリン(279mg、1.34mmol)の脱水N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中溶液に、ヨードメタン(952mg、6.71mmol、0.4mL)及び水素化ナトリウム(268mg、6.71mmol; 鉱油中60%品)を加えた。40分間攪拌後、反応混合物を水(40mL)で反応停止した。得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した(40mLで2回)。合わせた有機層を水(20mLで2回)及びブライン(20mLで2回)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、LC-MSによる純度99%の3-プロモ-2,6-ジフルオロ-N,N-ジメチルアニリン411mg(収率>100%)を得た。取得物をそのまま用いた。

30

【0607】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.21$ 分;  $m/z = 236 / 238 (M+H)^+$ 。

【0608】

3-プロモ-2,6-ジフルオロ-N,N-ジメチルアニリン(317mg、1.34mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(409mg、1.61mmol)及び酢酸カリウム(395mg、4.02mmol)の脱水1,4-ジオキサソ(11mL)中混合物を脱気し(アルゴン、15分)、それに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)ジクロライド(51mg、0.07mmol)を加えた。反応混合物を90で18時間攪拌した。ビス(ピナコラト)ジボロン(409mg、1.61mmol)及び酢酸カリウム(395mg、4.02mmol)を加え、得られた混合物をアルゴンパージした。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)ジクロライド(51mg、0.08mmol)を加え、反応混合物を90で20時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とし、hydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6; 12g; ヘプタン、1% - 10% 酢酸エチル)による精製によって、標題化合物442mg(0.70mmol

40

50

; 理論値の 52%) を得た。

【0609】

LC-MS (方法 L1) :  $R_t = 2.21$  分 ;  $m/z = 284$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0610】

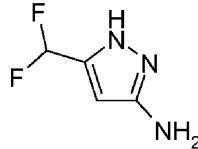
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d、方法 M2) 7.35 (m、1H)、6.83 (m、1H)、2.90 - 2.83 (m、6H)、1.35 (s、12H)。

【0611】

中間体 1 I

5 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (1 I - 1)

【化156】



10

【0612】

室温で窒素雰囲気下に、4,4-ジフルオロ-3-オキソブタンニトリル (28.3 g、238 mmol) の純粋エタノール (750 mL) 中懸濁液に、ヒドラジン水和物 (23.8 g、476 mmol、23 mL) を加えた。反応混合物を還流下に 21 時間攪拌し、放冷して室温とした。揮発分を減圧下に除去し、残留物を hydromatrix 上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 80 g; ヘプタン、12% - 85% 酢酸エチル) による精製によって、LC-MS による純度 67% の標題化合物 2.0 g (15 mmol; 2 段階で理論値の 6%) を得た。

20

【0613】

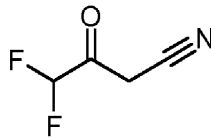
LC-MS (方法 L3) :  $R_t = 0.33$  分 ;  $m/z = 134$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0614】

中間体 2 A

4,4-ジフルオロ-3-オキソブタンニトリル (2 A - 1)

【化157】



30

【0615】

アルゴン雰囲気下に、水素化ナトリウム (鋳油中 60% 品 (重量); 11.41 g、285 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (500 mL) 中懸濁液を還流しながら、それに、40 分間かけて、アセトニトリル (10.74 g、262 mmol、14 mL) 及びエチルジフルオロアセテート (29.5 g、238 mmol、25 mL) の混合物を滴下した。混合物を 80 °C で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水 (500 mL) に懸濁させ、塩酸 (2 N) を加えることで pH 1.0 の酸性とした。酸性とした溶液をジエチルエーテルで抽出した (400 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、40 °C で減圧下に濃縮して (500 mbar)、油状物を得た。取得物を、そのまま次の段階で用いた。

40

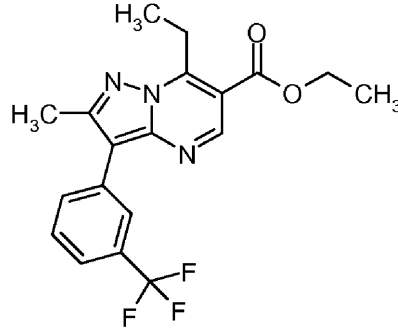
【0616】

中間体 2 D

エチル 7 - エチル - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (2 D - 1)

50

## 【化158】



10

## 【0617】

(E/Z) - エチル 2 - (エトキシメチレン) - 3 - オキソペンタノエート (462 mg、2.2 mmol) 及び 3 - メチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (504 mg、2.2 mmol) のエタノール (6 mL) 中溶液を還流下に 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 40 g; ヘプタン、0% - 15% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 673 mg (1.8 mmol; 理論値の 81%) を得た。

## 【0618】

LC - MS (方法 L1):  $R_t = 2.49$  分;  $m/z = 378$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

20

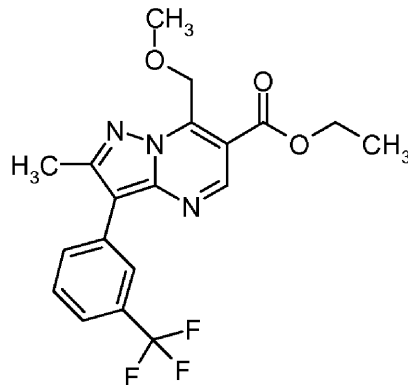
## 【0619】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M2) = 8.92 (s、1H)、8.12 (s、1H)、8.07 - 8.00 (m、1H)、7.78 - 7.65 (m、2H)、4.38 (q、 $J = 7.1$  Hz、2H)、3.61 (q、 $J = 7.4$  Hz、2H)、2.65 (s、3H)、1.42 - 1.30 (m、6H)。

## 【0620】

エチル 7 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン - 6 - カルボキシレート (2D - 2)

## 【化159】



30

## 【0621】

(E/Z) - エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4 - メトキシ - 3 - オキソプタノエート (377 mg、1.9 mmol) 及び 3 - メチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (450 mg、1.9 mmol) のエタノール (3 mL) 中溶液を還流下に 4.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法 L7; 40 g; ヘプタン、0% - 15% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物 610 mg (1.6 mmol; 理論値の 83%) を得た。

## 【0622】

LC - MS (方法 L1):  $R_t = 2.33$  分;  $m/z = 394$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

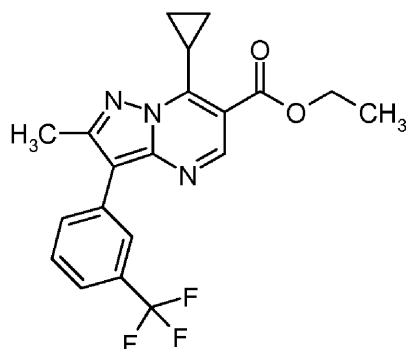
## 【0623】

40

50



エチル 7 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル )  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 2 D - 3 )  
 【化 1 6 0】



10

【 0 6 2 4 】

( E / Z ) - エチル 2 - ( シクロプロパンカルボニル ) - 3 - エトキシアクリレート ( 3  
 5 3 m g 、 1 . 7 m m o l ) 及び 3 - メチル - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 5 - アミン ( 4 0 1 m g 、 1 . 7 m m o l ) のエタノール ( 3  
 m L ) 中溶液を還流下に 1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。フラッシュカラム  
 クロマトグラフィー ( 方法 L 7 ; 4 0 g ; ヘプタン、0 % - 1 5 % 酢酸エチル ) による精  
 製によって、標題化合物 5 2 5 m g ( 1 . 3 m m o l ; 理論値の 8 1 % ) を得た。

20

【 0 6 2 5 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2.50$  分 ;  $m/z = 390 (M+H)^+$ 。

【 0 6 2 6 】

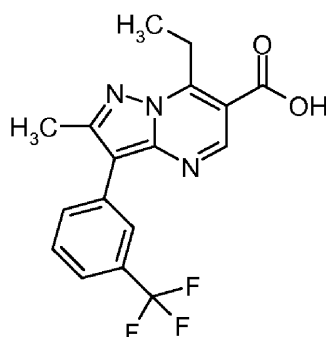
$^1H$  NMR ( 3 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 2 ) = 8 . 8 0 ( s 、 1 H ) 、  
 8 . 1 2 - 7 . 9 7 ( m 、 2 H ) 、 7 . 7 7 - 7 . 6 4 ( m 、 2 H ) 、 4 . 3 8 ( q 、 J  
 = 7 . 1 H z 、 2 H ) 、 3 . 2 0 - 3 . 0 5 ( m 、 1 H ) 、 2 . 6 0 ( s 、 3 H ) 、 2 .  
 0 1 - 1 . 9 0 ( m 、 2 H ) 、 1 . 3 7 ( t 、 J = 7 . 1 H z 、 3 H ) 、 1 . 3 1 - 1 .  
 2 1 ( m 、 2 H ) 。

【 0 6 2 7 】

中間体 2 E

7 - エチル - 2 - メチル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 ,  
 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 2 E - 1 )

【化 1 6 1】



40

【 0 6 2 8 】

エチル 7 - エチル - 2 - メチル - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピラゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 6 7 3 m g 、 1 . 8 m m o l ) のテ  
 トラヒドロフラン ( 2 m L ) 及び水 ( 2 m L ) 混合物中溶液に、水酸化リチウム・1 水和  
 物 ( 1 5 0 m g 、 3 . 6 m m o l ) を加えた。混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、pH 2 の  
 酸性とし、酢酸エチルで抽出した ( 1 0 m L で 2 回 ) 。合わせた有機層をブラインで洗浄  
 し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物 6 3 1 m g ( 1 .

50

8 mmol ; 理論値の 100% ) を得た。

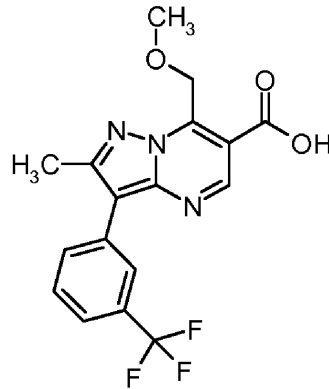
【0629】

LC-MS (方法 L1) :  $R_t = 2.34$  分 ;  $m/z = 350 (M+H)^+$ 。

【0630】

7 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 6 - カルボン酸 (2E-2)

【化162】



10

【0631】

エチル 7 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 6 - カルボキシレート (610 mg、1.6 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 及び水 (2 mL) 混合物中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 (135 mg、3.2 mmol) を加えた。混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物 539 mg (1.5 mmol ; 理論値の 92% ) を得た。

20

【0632】

LC-MS (方法 L1) :  $R_t = 2.18$  分 ;  $m/z = 366 (M+H)^+$ 。

【0633】

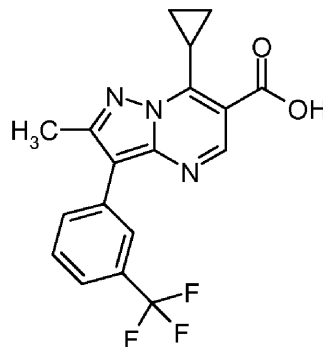
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法 M2) = 13.75 (s、1H)、8.95 (s、1H)、8.13 - 8.00 (m、2H)、7.80 - 7.64 (m、2H)、5.35 (s、2H)、3.40 (s、3H)、2.65 (s、3H)。

30

【0634】

7 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 6 - カルボン酸 (2E-3)

【化163】



40

【0635】

エチル 7 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 6 - カルボキシレート (557 mg、1.4 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 及び水 (2 mL) 混合物中溶液に、水酸化リチウム

50

・ 1水和物 (120 mg、2.9 mmol) を加えた。混合物を室温で72時間攪拌し、pH 2の酸性とし、酢酸エチルで抽出した (10 mL で2回)。合わせた有機層をプラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、LC-MS分析による純度88%の標題化合物368 mg (1.0 mmol; 理論値の71%) を得た。

【0636】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.36$  分;  $m/z = 362$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

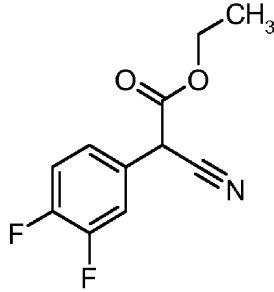
【0637】

中間体4A

エチル 2 - シアノ - 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) アセテート (4A - 2)

【化164】

10



【0638】

20

0 で、3, 4 - ジフルオロフェニルアセトニトリル (5.00 g、32.7 mmol、4.0 mL) の脱水テトラヒドロフラン (70 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (1.70 g、42.4 mmol; 鉱油中60%品) を少量ずつ加えた。反応混合物を昇温させて室温とした。1時間攪拌後、炭酸ジエチル (4.63 g、39.2 mmol、4.8 mL) をゆっくり加えた。17時間攪拌後、反応混合物を、塩酸 (1.0 M; 200 mL) を加えることで反応停止し、酢酸エチルで抽出した (150 mL で2回)。合わせた有機層をプラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (方法L7; 120 g; ヘプタン、2% - 15% 酢酸エチル) による精製によって、標題化合物6.23 g (27.7 mmol; 理論値の85%) を得た。

【0639】

30

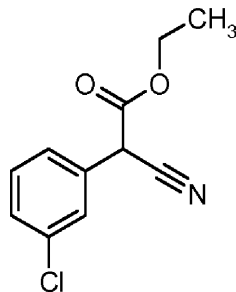
LC-MS (方法L1) :  $R_t = 1.96$  分;  $m/z = 224$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0640】

エチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シアノアセテート (4A - 3)

【化165】

40



【0641】

0 で、3 - クロロベンジルシアニド (5.00 mL、39.2 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (100 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (2.04 g、51.0 mmol; 鉱油中60%品) を少量ずつ加えた。反応混合物を昇温させて室温とした。1時間攪拌後、炭酸ジエチル (5.56 g、47.1 mmol、5.7 mL) をゆっくり加えた。30分間攪拌後、反応混合物を、塩酸 (1.0 M; 200 mL) を加えることで反応停止し、酢酸エチルで抽出した (150 mL で2回)。合わせた有機層をプラインで洗浄し、

50

硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（方法 L 7；120 g；ヘプタン、2% - 15% 酢酸エチル）による精製によって、標題化合物 7.58 g (33.3 mmol；理論値の 85%) を得た。

【0642】

LC-MS（方法 L 1）： $R_t = 2.01$  分； $m/z = 222$  (M-H)<sup>-</sup>

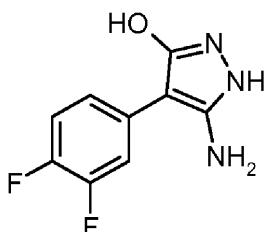
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d、方法 M 2) 7.51 - 7.45 (m、1H)、7.44 - 7.31 (m、3H)、4.69 (s、1H)、4.31 - 4.20 (m、2H)、1.30 (t、 $J = 7.2$  Hz、3H)。

【0643】

中間体 4 B

5 - アミノ - 4 - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - オール (4 B - 2)

【化 166】



【0644】

エチル 2 - シアノ - 2 - (3,4 - ジフルオロフェニル) アセテート (6.23 g、27.7 mmol) の純粋エタノール (100 mL) 中溶液に、ヒドラジン・1水和物 (2.77 g、55.3 mmol、2.7 mL) を加えた。反応混合物を還流下に 30 分間攪拌し、放冷して室温とした。揮発分を減圧下に除去した。残留物をジエチルエーテル中で磨砕し、濾過し、乾燥させた。標題化合物 5.11 g (24.2 mmol；理論値の 87%) を得た。

【0645】

LC-MS（方法 L 1）： $R_t = 1.10$  分； $m/z = 212$  (M+H)<sup>+</sup>。

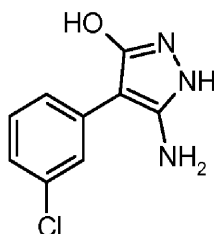
【0646】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法 M 2) 9.16 (s、2H)、7.69 (m、1H)、7.49 - 7.40 (m、1H)、7.28 (m、1H)、6.13 (s、2H)。

【0647】

エチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シアノアセテート (4 B - 3)

【化 167】



【0648】

エチル 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - シアノアセテート (7.58 g、33.9 mmol) 及びヒドラジン・1水和物 (3.30 mL、67.8 mmol) の純粋エタノール (100 mL) 中溶液を還流下に 1.5 時間攪拌した。沈殿を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル中で磨砕した。沈殿を濾去し、乾燥させた。二つの固体バッチを合わせて、標題化合物 6.57 g (31.3 mmol；理論値の 93%) を得た。

【0649】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 1.44$ 分 ;  $m/z = 210$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0650】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M2) 9.25 (bs、2H)、7.78 (t、J = 1.8 Hz、1H)、7.58 - 7.49 (m、1H)、7.27 (t、J = 7.9 Hz、1H)、7.04 (m、1H)、6.12 (bs、2H)。

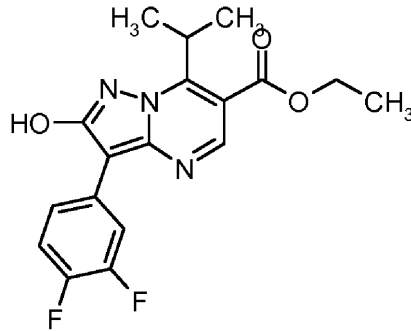
【0651】

中間体4C

エチル3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4C-2)

10

【化168】



20

【0652】

5-アミノ-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-オール(1.00 g、4.74 mmol)及びエチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート(1.02 g、4.74 mmol)の純粋エタノール(50 mL)中混合物を還流下に20時間攪拌した。エチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート(0.21 g、1.00 mmol)を加え、反応混合物を還流下に30時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をhydromatrix上にコーティングした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6; 80 g; ヘプタン、2% - 22% 酢酸エチル)による精製によって、標題化合物1.05 g(2.88 mmol; 理論値の61%)を得た。

30

【0653】

LC-MS (方法L1) :  $R_t = 2.42$ 分 ;  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0654】

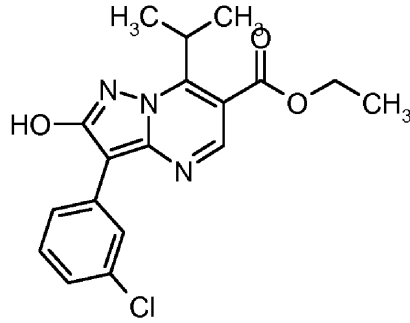
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.83 (s、1H)、8.66 (s、1H)、8.13 (m、1H)、7.98 (m、1H)、7.22 (m、1H)、4.46 (m、3H)、1.59 (d、J = 7.1 Hz、6H)、1.44 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【0655】

エチル3-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4C-3)

40

【化169】



10

【0656】

5 - アミノ - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - オール ( 1 . 9 6 g 、 9 . 3 3 m m o l ) 及びエチル 2 - ( エトキシメチレン ) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノエート ( 2 . 0 0 g 、 9 . 3 3 m m o l ) の純粋エタノール ( 5 0 m L ) 中混合物を還流下に 2 0 時間攪拌した。エチル 2 - ( エトキシメチレン ) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタノエート ( 0 . 3 0 g 、 1 . 4 0 m m o l ) を加え、反応混合物を還流下に 2 0 時間攪拌した。反応混合物を放冷して室温とした。固体を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル中で磨砕した。微細固体取得物を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物を hydromatrix 上にコーティングし、フラッシュカラムクロマトグラフィ ( 方法 L 6 ; 8 0 g ; ヘプタン、2 % - 1 0 0 % 酢酸エチル ) によって精製した。標題化合物 2 . 4 9 g ( 6 . 9 2 m m o l ; 理論値の 7 4 % ) を得た。

20

【0657】

LC - MS ( 方法 L 1 ) :  $R_t = 2 . 4 9$  分 ;  $m/z = 3 6 0 ( M + H ) ^ +$ 。

【0658】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d 、 方法 M 2 ) 8 . 8 4 ( s 、 1 H ) 、 8 . 7 8 ( d 、  $J = 3 4 . 1 \text{ Hz}$  、 1 H ) 、 8 . 2 6 ( t 、  $J = 1 . 8 \text{ Hz}$  、 1 H ) 、 8 . 1 7 - 8 . 1 0 ( m 、 1 H ) 、 7 . 3 7 ( t 、  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$  、 1 H ) 、 7 . 2 3 ( m 、 1 H ) 、 4 . 4 5 ( m 、 3 H ) 、 1 . 6 0 ( d 、  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  、 6 H ) 、 1 . 4 4 ( t 、  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  、 3 H ) 。

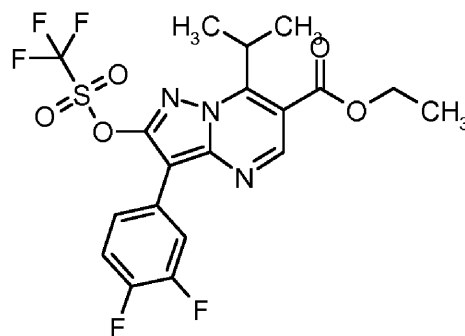
30

【0659】

中間体 4 D

エチル 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピル - 2 - ( ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 4 D - 2 )

【化170】



40

【0660】

エチル 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 4 7 3 m g 、 1 . 3 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 5 m L ) 中懸濁液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 4 0 6

50

mg、1.44 mmol、0.24 mL) 及びピリジン (228 mg、2.88 mmol、0.23 mL) を加えた。得られた透明溶液を3.5時間攪拌した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (170 mg、0.60 mmol、0.10 mL) 及びピリジン (95 mg、1.20 mmol、0.10 mL) を加えた。17時間攪拌後、水を加えた。有機層を相分離器によって回収し、減圧下に濃縮して、標題化合物 616 mg (1.25 mmol; 理論値の93%) を得た。

【0661】

LC-MS (方法L1):  $R_t = 2.49$  分;  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0662】

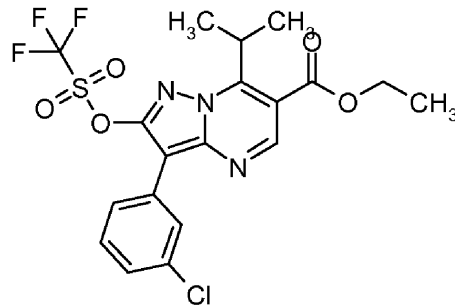
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.95 (s、1H)、7.87 (m、1H)、7.69-7.62 (m、1H)、7.34-7.23 (m、2H)、4.54 (m、1H)、4.46 (q、 $J = 7.1$  Hz、2H)、1.61 (d、 $J = 7.1$  Hz、6H)、1.45 (t、 $J = 7.2$  Hz、3H)。

10

【0663】

エチル 3-(3-クロロフェニル)-7-イソプロピル-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (4D-3)

【化171】



20

【0664】

エチル 3-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (2.49 g、6.92 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.89 g、10.24 mmol、1.7 mL) 及びピリジン (1.66 g、21.02 mmol、1.7 mL) を加えた。80分間攪拌後、水 (100 mL) を加えた。層を分離した。水層をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテル (100 mL) に溶かし、塩酸 (0.5 M; 75 mL で2回)、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 3.30 g (6.71 mmol; 理論値の97%) を得た。

30

【0665】

LC-MS (方法L1):  $R_t = 2.62$  分;  $m/z = 492$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0666】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.96 (s、1H)、8.00 (t、 $J = 1.8$  Hz、1H)、7.83-7.76 (m、1H)、7.43 (t、 $J = 7.9$  Hz、1H)、7.34 (m、1H)、4.50 (m、3H)、1.61 (d、 $J = 7.1$  Hz、6H)、1.45 (t、 $J = 7.1$  Hz、3H)。

40

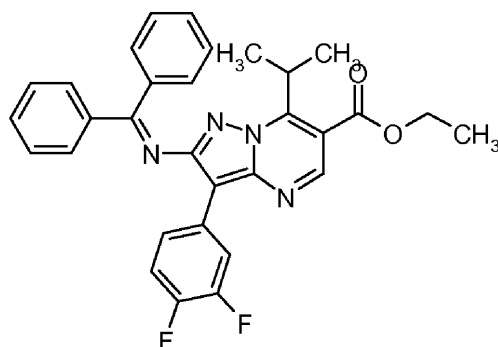
【0667】

中間体 4E

エチル 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート (4E-2)

50

## 【化172】



10

## 【0668】

エチル3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピル-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(370mg、0.75mmol)、ベンゾフェノンイミン(149mg、0.83mmol、0.14mL)及び炭酸セシウム(489mg、1.50mmol)の脱水トルエン(8mL)中混合物を10分間アルゴンパージした。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(34mg、0.04mmol)及び9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(43mg、0.08mmol)を加えた。反応混合物を100で20時間攪拌し、放冷して室温とし、エチル3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピル-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート104mg(0.21mmol)を原料として標題化合物を得るための前記反応の粗反応混合物と合わせた。その混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6;40g;ヘプタン、1%-22%酢酸エチル)による精製によって、LC-MSによる純度89%の標題化合物258mg(0.44mmol;理論値の46%、0.96mmol基準)を得た。

20

## 【0669】

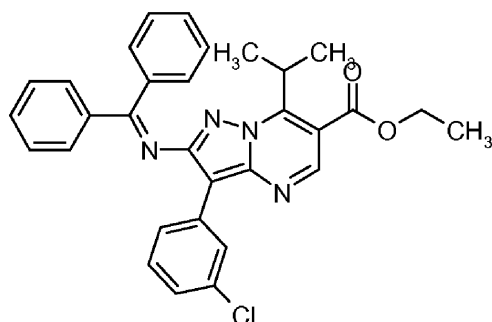
LC-MS(方法L1): $R_t = 2.66$ 分; $m/z = 525$ ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

30

## 【0670】

エチル3-(3-クロロフェニル)-2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4E-3)

## 【化173】



40

## 【0671】

エチル3-(3-クロロフェニル)-7-イソプロピル-2-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(3.30g、6.71mmol)、ベンゾフェノンイミン(1.34g、7.38mmol、1.2mL)及び炭酸セシウム(4.37g、13.42mmol)の脱水トルエン(80mL)中混合物をアルゴンパージした。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.31g、0.34mmol)及び9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジ

50



フェニルホスフィノ)キサンテン(0.39 g、0.67 mmol)を加えた。反応混合物を100 で20時間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6; 80 g; ヘプタン、1% - 20% 酢酸エチル)による精製によって、LC-MSによる純度57%の標題化合物1.18 g (1.28 mmol; 理論値の19%)を得た。

【0672】

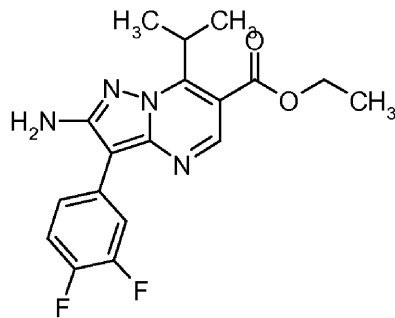
LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.78$ 分;  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0673】

中間体4F

エチル2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4F-2)

【化174】



【0674】

エチル3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(251 mg、0.48 mmol)のテトラヒドロフラン(40 mL)中溶液に、塩酸(2.0 M; 15 mL)を加えた。40分後、反応混合物を減圧下に濃縮した。水系残留物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した(30 mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6、4 g、ヘプタン、1% - 16% 酢酸エチル)による精製によって、標題化合物107 mg (0.29 mmol; 理論値の60%)を得た。

【0675】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.22$ 分;  $m/z = 361$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0676】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.74 (s、1H)、7.63 (m、1H)、7.47 (m、1H)、7.30 - 7.21 (m、1H)、4.56 (m、1H)、4.45 (s、2H)、4.40 (q、J = 7.1 Hz、2H)、1.59 (d、J = 7.1 Hz、6H)、1.42 (t、J = 7.1 Hz、3H)。

【0677】

エチル2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4F-3)

10

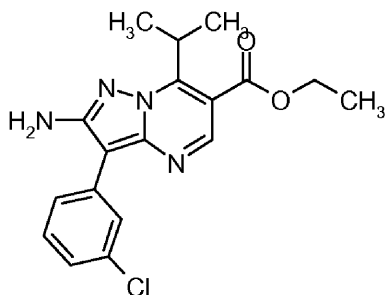
20

30

40

50

## 【化175】



10

## 【0678】

エチル3-(3-クロロフェニル)-2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1.18g、1.28mmol;純度57%)のテトラヒドロフラン(30mL)中溶液に、塩酸(2.0M;15mL)を加えた。70分間攪拌後、炭酸水素ナトリウムを加えることで、反応混合物を中和した。水(20mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(30mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6;40g;ヘプタン、1%-15%酢酸エチル)によって精製して、標題化合物0.36g(1.01mmol;理論値の79%)を得た。

20

## 【0679】

LC-MS(方法L1): $R_t = 2.38$ 分; $m/z = 359$ (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0680】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.74(s、1H)、7.77(t、J=1.8Hz、1H)、7.65(m、1H)、7.40(t、J=7.9Hz、1H)、7.30-7.23(m、1H)、4.62-4.51(m、1H)、4.48(s、2H)、4.39(q、J=7.1Hz、2H)、1.60(d、J=7.1Hz、6H)、1.41(t、J=7.1Hz、3H)。

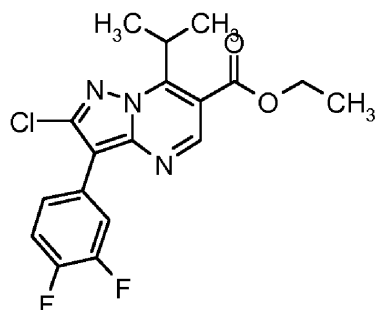
## 【0681】

## 中間体4G

エチル2-クロロ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4G-2)

30

## 【化176】



40

## 【0682】

エチル2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(112mg、0.31mmol)の濃塩酸(1.00mL)中溶液を氷塩浴で冷却した。亜硝酸ナトリウム(28mg、0.40mmol)の水溶液(水0.14mL)を滴下した。得られた暗橙赤色混合物を1時間攪拌しながら、氷塩浴で冷却した。冷却した混合物を室温で塩化銅(I)(49mg、0.50mmol)のクロロホルム(1.00mL)中懸濁液に滴下した。ガス発生が認められた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水(5mL)及びクロロホルム(5mL

50

)を加えた。有機層を相分離器によって回収した。水層をクロロホルムで抽出した(5 mLで2回)。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。さらに、水層を酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。溶媒留去からの残留取得物を合わせた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L7; 12 g; ヘプタン、1% - 10% 酢酸エチル)及び分取HPLC(方法L11)による精製によって、標題化合物32 mg(0.08 mmol; 理論値の27%)を得た。

【0683】

LC-MS(方法L12):  $R_t = 4.68$ 分;  $m/z = 380$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0684】

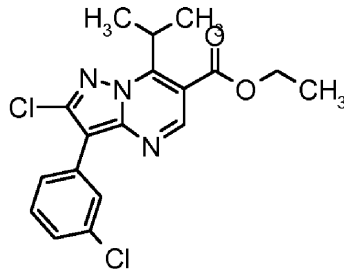
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.86(s, 1H)、7.78(m, 1H)、7.66(m, 1H)、7.37-7.17(m, 1H)、4.55(m, 1H)、4.45(q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.63(d, J = 7.1 Hz, 6H)、1.44(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

10

【0685】

エチル2-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(4G-3)

【化177】



20

【0686】

エチル2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(364 mg, 1.014 mmol)の濃塩酸(5.0 mL)中混合物を氷塩浴で冷却した。亜硝酸ナトリウム(91 mg, 1.32 mmol)の水溶液(水0.5 mL)を滴下した。得られた暗橙赤色混合物を、氷塩浴で冷却しながら1時間攪拌した。冷混合物を、塩化銅(I)(161 mg, 1.62 mmol)のクロロホルム(3.0 mL)中懸濁液に室温で滴下した。ガス発生が認められた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水(20 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(40 mLで2回)及びジクロロメタン(20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mLで2回)及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(方法L6; 40 g; ヘプタン、1% - 10% 酢酸エチル)及び分取HPLC(方法L11)による精製によって、標題化合物74 mg(0.20 mmol; 理論値の19%)を得た。

30

【0687】

LC-MS(方法L1):  $R_t = 2.62$ 分;  $m/z = 378 / 380$  (M+H)<sup>+</sup>。

【0688】

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d、方法M2) 8.86(s, 1H)、7.91(t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.83-7.75(m, 1H)、7.42(t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.33(m, 1H)、4.61-4.50(m, 1H)、4.44(q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.64(d, J = 7.1 Hz, 6H)、1.44(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

40

【0689】

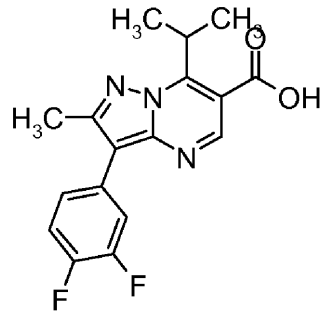
中間体4H

2-クロロ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-イソプロピルピラゾロ[1,5

50

- a ]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 4 H - 2 )

【化 1 7 8】



10

【 0 6 9 0 】

エチル 2 - クロロ - 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 3 2 m g , 0 . 0 8 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 5 4 m g , 1 . 2 9 m m o l ) の水溶液 ( 水 2 m L ) を加えた。7 5 分後、反応混合物を塩酸 ( 1 . 0 M ) で酸性とし、酢酸エチルで抽出した ( 1 5 m L で 2 回 ) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 3 0 m g ( 0 . 0 8 m m o l ; 理論値の 9 2 % ) を得た。

20

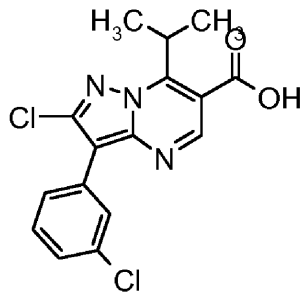
【 0 6 9 1 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) : R<sub>t</sub> = 2 . 3 7 分 ; m / z = 3 5 2 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 6 9 2 】

2 - クロロ - 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 4 H - 3 )

【化 1 7 9】



30

【 0 6 9 3 】

エチル 2 - クロロ - 3 - ( 3 - クロロフェニル ) - 7 - イソプロピルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 7 4 m g , 0 . 2 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 5 m L ) 中溶液に、水酸化リチウム・1水和物 ( 1 2 3 m g , 2 . 9 3 m m o l ) の水溶液 ( 水 5 m L ) を加えた。9 5 分間攪拌後、反応混合物を、塩酸 ( 1 . 0 M ) を加えることで酸性とし、酢酸エチルで抽出した ( 1 5 m L で 2 回 ) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物 5 8 m g ( 0 . 1 5 m m o l ; 理論値の 7 7 % ) を得た。

40

【 0 6 9 4 】

LC - MS ( 方法 L 1 ) : R<sub>t</sub> = 2 . 5 0 分 ; m / z = 3 5 0 / 3 5 2 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 6 9 5 】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d , 方法 M 2 ) 8 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 2 - 7 . 8 5 ( m , 1 H ) , 7 . 8 2 - 7 . 7 3 ( m , 1 H ) , 7 . 4 3 ( t , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 3 2 ( m , 1 H ) , 4 . 6 7 ( m , 1 H ) , 1 . 6 4 ( d , J = 6 . 9 H z , 6 H ) 。

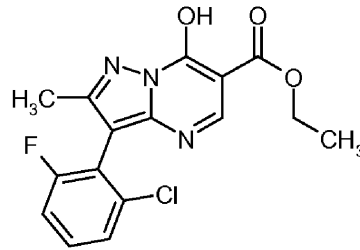
50

【 0 6 9 6 】

## 中間体 5 B

エチル 3 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチルピラゾロ  
ロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 5 B - 1 )

【 化 1 8 0 】



10

【 0 6 9 7 】

4 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン  
( 2 . 1 g 、 9 . 3 m m o l ) を氷酢酸 2 1 m L に懸濁させた。次に、ジエチルエトキシ  
シメチレンマロネート ( 2 . 2 1 g 、 1 0 . 2 m m o l ) を室温でゆっくり加えた。混合  
物を 6 時間還流させた。冷却後、沈殿を濾去し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄  
して、オフホワイト固体 ( 2 . 0 g 、 5 9 . 9 % ) を得て、それはそれ以上精製せずに次  
の段階で用いた。

20

【 0 6 9 8 】

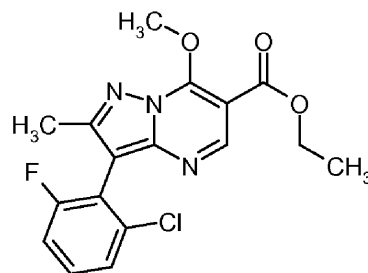
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 1 ) : 1 3 . 1 1 ( s 、 1 H 、  
OH ) 、 8 . 4 2 ( s 、 1 H ) 、 7 . 5 9 - 7 . 5 1 ( m 、 2 H ) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 8  
( d t 、 1 H ) 、 4 . 2 7 - 4 . 2 2 ( q 、 2 H ) 、 2 . 1 7 ( s 、 3 H ) 、 1 . 2 9 ( t 、 3 H ) 。

【 0 6 9 9 】

## 中間体 5 C

エチル 3 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ  
ロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 5 C - 1 )

【 化 1 8 1 】



30

【 0 7 0 0 】

エチル 3 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチルピラゾ  
ロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 2 . 0 g 、 5 . 7 1 m m o l ) を  
T H F 1 2 0 m L に溶かした。水 4 8 m L に溶かした水酸化ナトリウム ( 0 . 2 3 g 、  
. 7 1 m m o l ) を室温で加え、60 で 2 0 時間加熱した。T H F を減圧下に除去し、  
残った溶液を水に溶かし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離、硫酸カリウムで脱水し  
、減圧下に溶媒留去した。残った油状物 ( 1 . 6 7 g 、 7 5 . 5 % ) を、それ以上精製せ  
ずに次の段階で用いた。

40

【 0 7 0 1 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 1 ) : 8 . 6 0 ( s 、 1 H ) 、  
7 . 6 3 - 7 . 5 4 ( m 、 2 H ) 、 7 . 4 6 - 7 . 4 1 ( d t 、 1 H ) 、 4 . 2 8 - 4 .  
2 2 ( q 、 2 H ) 、 3 . 4 2 ( s 、 3 H ) 、 2 . 0 9 ( s 、 3 H ) 、 1 . 2 9 ( t 、 3 H

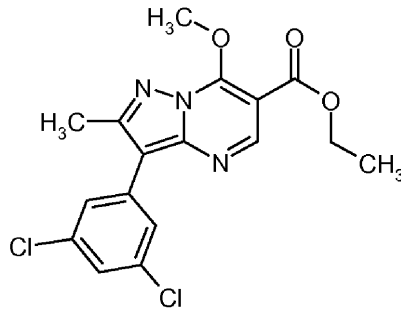
50

)。

【0702】

エチル 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 5 C - 2 )

【化182】



10

【0703】

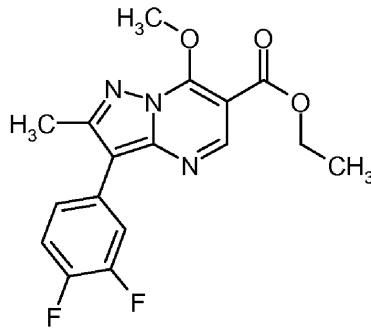
$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、DMSO - d 6、方法 M 1 ) : 8 . 6 0 ( s、1 H )、7 . 7 0 ( s、1 H )、7 . 5 7 ( s、2 H )、4 . 2 5 ( q、2 H )、3 . 4 5 ( s、3 H )、2 . 1 4 ( s、3 H )、1 . 2 8 ( t、3 H )。

【0704】

エチル 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 5 C - 3 )

20

【化183】



30

【0705】

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、DMSO - d 6、( 方法 M 1 ) ) : 8 . 5 7 ( s、1 H )、7 . 6 0 - 7 . 4 9 ( m、2 H )、7 . 2 9 - 7 . 2 7 ( m、1 H )、4 . 2 5 / q、2 H )、3 . 4 3 ( s、3 H )、2 . 1 3 ( s、3 H )、1 . 2 9 ( s、3 H )。

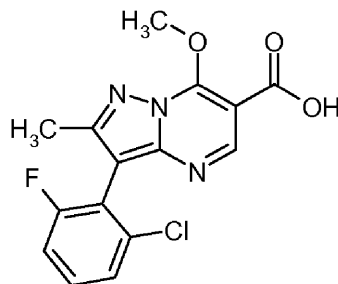
【0706】

中間体 5 D

3 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 5 D - 1 )

40

【化184】



50

## 【0707】

エチル 3 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 . 9 g , 5 . 2 2 m m o l ) を T H F に溶かした。水 8 m L に溶かした水酸化ナトリウム ( 3 1 3 m g , 7 . 8 3 m m o l ) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、その後、減圧下に溶媒留去した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を分離し、1 N H C l で p H 3 の酸性とした。生じた沈殿を濾去し、風乾して、オフホワイト固体を得て ( 1 . 4 5 g , 8 2 . 5 % ) 、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

## 【0708】

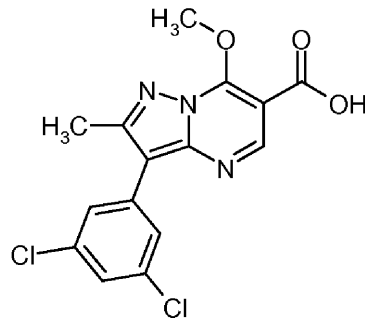
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 方法 M 1 ) : 1 2 . 6 5 ( b r s , 1 H , O H ) , 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 7 - 7 . 4 2 ( d t , 1 H ) , 3 . 4 6 ( s , 3 H ) , 2 . 1 1 ( s , 3 H ) 。

10

## 【0709】

3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 5 D - 2 )

## 【化185】



20

## 【0710】

エチル 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 8 5 m g , 0 . 2 2 m m o l ) を T H F に溶かした。水 2 m L に溶かした水酸化ナトリウム ( 1 3 m g , 0 . 3 3 m m o l ) を加えた。混合物を 5 0 で終夜攪拌し、その後、減圧下に溶媒留去した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を分離し、1 N H C l で p H 3 の酸性とした。生じた沈殿を濾去し、風乾して、オフホワイト固体を得て ( 7 6 m g , 7 0 . 5 % ) 、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

30

## 【0711】

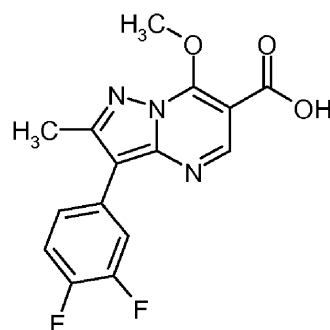
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 方法 M 1 ) : 1 2 . 6 5 ( b r s , 1 H , O H ) , 8 . 7 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( s , 2 H ) , 3 . 5 1 ( s , 3 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) 。

## 【0712】

3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 5 D - 3 )

40

## 【化186】



50

## 【0713】

エチル 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 115 mg、0.33 mmol ) を THF 35 mL に溶かした。水 22 mL に溶かした水酸化ナトリウム ( 20 mg、0.5 mmol ) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、その後、減圧下に溶媒留去した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を分離し、1 N HCl で pH 3 の酸性とした。生じた沈殿を濾去し、風乾して、オフホワイト固体を得て ( 62 mg、55.7% )、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

## 【0714】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M1 ) : 12.65 ( bs、1 H、OH )、8.71 ( s、1 H )、7.62 - 7.50 ( m、2 H )、7.30 ( m、1 H )、3.48 ( s、3 H )、2.16 ( s、3 H )。

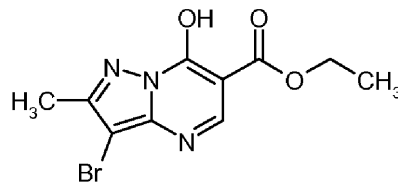
10

## 【0715】

## 中間体 6 B

エチル 3 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 6 B - 1 )

## 【化187】



20

## 【0716】

4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 14 g、79.5 mmol ) を氷酢酸 150 mL に懸濁させた。次に、ジエチル ( エトキシメチレン ) マロネート ( 18.9 g、87.4 mmol ) を室温でゆっくり加えた。混合物を 6 時間還流させた。冷却後、沈殿を濾去し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄して、オフホワイト固体を得て ( 16.2 g、67.4% )、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

## 【0717】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M1 ) : 13.3 ( brs、1 H )、8.36 ( s、1 H )、4.26 - 4.21 ( q、2 H )、2.29 ( s、3 H )、1.28 ( t、3 H )。

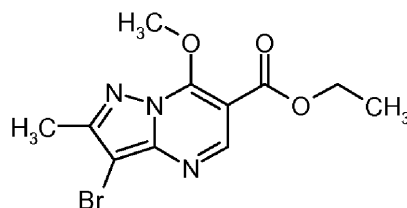
30

## 【0718】

## 中間体 6 C

エチル 3 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 6 C - 1 )

## 【化188】



40

## 【0719】

エチル 3 - ブロモ - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 6 g、19.9 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 5.53 g、39.9 mmol ) を THF 250 mL に溶かした。反応混合物を冷却して 0 とし、ヨウ化メチル ( 8.51 g、59.9 mmol ) を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、

50



次に追加当量のヨウ化メチル ( 8 . 5 1 g、59 . 9 mmol ) を加え、加熱して60として8時間経過させた。反応は完了していなかった。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、不溶の原料を除去し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下に留去した。残ったオフホワイト固体 ( 1 . 8 5 g、23 . 6 % ) を、それ以上精製せずにそれ以降の段階で用いた。

【0720】

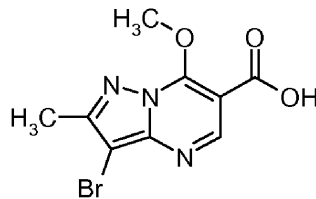
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法M1 ) : 8 . 60 ( s、1 H )、4 . 26 - 4 . 12 ( q、2 H )、4 . 07 ( s、3 H )、2 . 30 ( s、3 H )、1 . 26 ( t、3 H )。

【0721】

中間体6D

3 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 6D - 1 )

【化189】



【0722】

エチル 3 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 210 mg、0 . 48 mmol ) を THF に溶かした。水 1 . 2 mL に溶かした水酸化ナトリウム ( 28 . 9 mg、0 . 72 mmol ) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、その後、減圧下に溶媒留去した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層を分離し、1 N HCl で pH 3 の酸性とした。生じた沈殿を濾去し、風乾して、オフホワイト固体を得て ( 126 mg )、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0723】

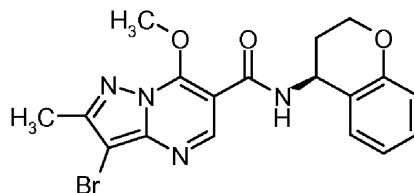
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法M1 ) : 12 . 6 ( bs、1 H、OH )、8 . 71 ( s、1 H )、4 . 11 ( s、3 H )、2 . 33 ( s、3 H )。

【0724】

中間体6E

( S ) - 3 - ブロモ - N - ( クロマン - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 6E - 1 )

【化190】



【0725】

3 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 粗取得物、純度 75 % 126 mg、0 . 33 mmol )、( S ) - クロマン - 4 - アミン塩酸塩 ( 54 . 2 mg、0 . 36 mmol ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 64 mg、0 . 49 mmol ) のジクロロメタン ( 15 mL ) 中混合物を攪拌しながら、それに T3P ( 登録商標 ) ( 50 % 無水ホスホン酸プロピルの DMF 中溶液、210 mg、0 . 33 mmol ) を室温に加えた。得られた混合物を 48 時間攪拌した。反応混合物を追加のジクロロメタンで希釈し、1 N 水酸化ナトリウムと混合した。ジクロロメ

10

20

30

40

50

タン相をWhatmanカートリッジによって分離した。水相を再度ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウム/シリカゲルカートリッジによって脱水し、減圧下に濃縮した。酢酸エチル/シクロヘキサン勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物100mg(67.6%)を得た。

【0726】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M1): 9.12(d、1H、NH)、8.73(s、1H)、7.24-7.17(m、2H)、6.89(t、1H)、6.83(d、1H)、5.25-5.20(m、1H)、4.32-4.27(m、1H)、4.19-4.16(m、1H)、4.15(s、1H)、2.32(s、3H)、2.22-2.18(m、1H)、2.07-2.03(m、1H)。

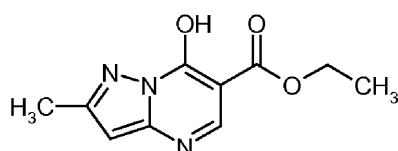
10

【0727】

中間体7A

エチル7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(7A-1)

【化191】



20

【0728】

ジエチルエトキシメチレンマロネート(20.98mL、103.82mmol)を、3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(10g、103.3mmol)の酢酸(90mL)中溶液に窒素雰囲気下に室温で加えた。反応混合物を105℃で2.5時間還流させた。TLCにより、反応完結が確認された。反応混合物を冷却して0~5℃とし、20分間攪拌した。沈殿固体を濾過し、エタノール(10mL)で洗浄し、乾燥させて、エチル7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(13.5g、59.3%)をオフホワイト固体として得た。

【0729】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>、方法M2): 12.98(brs、1H)、8.52(s、1H)、6.13(s、1H)、4.22(q、2H、J=7.00Hz)、2.30(s、3H)、1.28(t、3H、J=7.0Hz)。

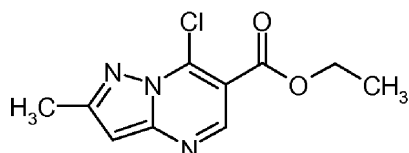
30

【0730】

中間体7B

エチル7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(7B-1)

【化192】



40

【0731】

エチル7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(50g、226mmol)をオキシ塩化リン(500mL)に窒素雰囲気下に室温で加えた。反応混合物を冷却して0~5℃とし、N,N-ジエチルアニリン(50mL、311.6mmol)を、同じ温度で0.5時間かけてゆっくり加えた(添加中、発熱が認められた)。反応混合物を120℃で4時間攪拌し、反応完結をTLCによって確認した。反応混合物を冷却し、濃縮して、褐色残留物を得た。残留物を氷冷水(1.0リットル)で反応停止した。得られた冷水溶液をジエチルエーテルで抽出し(150mLで

50

3回)、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(200 mL)及びブライン(200 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮して、褐色液体を得た。粗生成物を、溶離液として0%から15%酢酸エチル/石油エーテルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(25.3 g、46.8%)を明緑色固体として得た。

【0732】

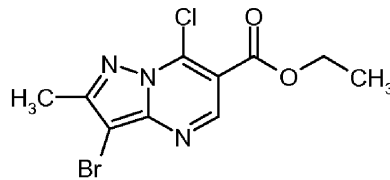
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>、方法M2): 8.91(s、1H)、6.67(s、1H)、4.49(q、2H、J=7.0 Hz)、2.62(s、3H)、1.47(t、3H、J=7.20 Hz)。

【0733】

中間体7C

エチル3-ブromo-7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(7C-1)

【化193】



【0734】

エチル7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(20 g、83 mmol)及びナトリウムアセテート(20.7 g、62 mmol)を窒素雰囲気下に酢酸(200 mL)に溶かした。酢酸(10 mL)中の臭素(13.3 g、83 mmol)を、室温で20分かけて滴下した。反応混合物を室温でさらに1時間攪拌し、TLCによって反応完結を確認した。反応混合物を冷却して0とし、水500 mLを加えた。沈殿固体を濾去し、乾燥させて、エチル3-ブromo-7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(10.9 g、41%)を明黄色固体として得た。

【0735】

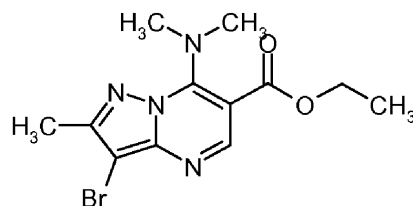
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>、方法M2): 8.97(s、1H)、4.49(q、J=7.20 Hz、2H)、2.61(s、3H)、1.46(t、3H、J=7.20 Hz)。

【0736】

中間体7D

エチル3-ブromo-7-(ジメチルアミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(7D-1)

【化194】



【0737】

250 mL 圧力管に窒素雰囲気下に室温で、エタノール(100 mL)中のエチル3-ブromo-7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(20 g、62 mmol)を入れた。N,N-ジメチルアミン(2 M THF中溶液、39.4 mL、78.8 mmol)を20分間かけて滴下した。管を密閉し、混合物を窒

10

20

30

40

50

温で2.5時間攪拌した。次に、混合物を濃縮し、粗生成物を、0%から19%酢酸エチル/石油エーテルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル3-ブロモ-7-(ジメチルアミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(10.3g、50%)をオフホワイト固体として得た。

【0738】

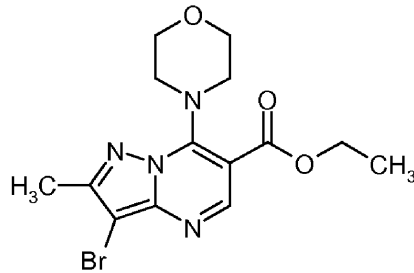
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 方法M2): 8.68 (s, 1H), 4.39 (q, 2H, J = 7.12 Hz), 3.31 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J = 7.12 Hz)。

【0739】

エチル3-ブロモ-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(7D-2)

10

【化195】



20

【0740】

マイクロ波管に窒素雰囲気下に室温で、エタノール(10 mL)中のエチル3-ブロモ-7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(2g、6.27 mmol)を入れた。モルホリン(0.82g、9.4 mmol)を加え、反応混合物を、マイクロ波装置(Biotage)において100℃で30分間処理した。次に、混合物を濃縮し、粗生成物を、n-ヘキサン/酢酸エチル勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル3-ブロモ-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(1.66g、71.6%)をオフホワイト固体として得た。

【0741】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 方法M1): 8.60 (s, 1H), 4.36-4.30 (q, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.63-3.60 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

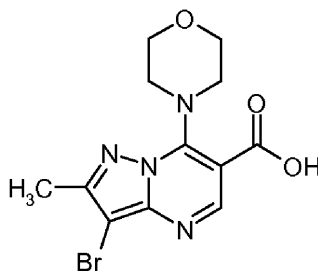
30

【0742】

中間体7E

3-ブロモ-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(7E-2)

【化196】



40

【0743】

エチル3-ブロモ-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(500 mg, 1.35 mmol)をジクロロメタン25 mLに溶かし、冷却して-10℃とした。BBR<sub>3</sub>(1 Mジクロロメタン中溶液10

50

. 8 mL、10.8 mmol)を同じ温度でゆっくり加えた。反応混合物を -10 で1時間維持し、終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を、冷却下に水35 mLで反応停止した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去した。少量の固体物が水相で見られ、それを濾過し、乾燥させた。合わせた両相の生取得物を、精製せずに次の段階で用いた。

【0744】

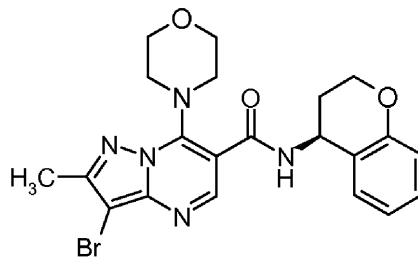
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M1) : 13.10 (bs、COOH)、8.62 (s、1H)、3.82 (m、4H)、3.63 (m、4H)、2.40 (s、3H)。

【0745】

中間体7F

3-プロモ-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド(7F-2)

【化197】



【0746】

3-プロモ-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸(粗取得物純度60%430 mg、0.75 mmol)、(S)-クロマン-4-アミン塩酸塩(168 mg、0.9 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(195 mg、1.51 mmol)のジクロロメタン(15 mL)中混合物を攪拌しながら、それにN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(145 mg、0.75 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(51 mg、0.37 mmol)及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン(46.2 mg、0.37 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を終夜攪拌した。反応混合物を水(50 mL)と混合し、ジクロロメタン相をWhatmanカートリッジによって分離した。水相を再度ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウム/シリカゲルカートリッジで脱水し、減圧下に濃縮した。酢酸エチル/シクロヘキサン勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物310 mg(86.8%)を得た。

【0747】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M1) : 9.05 (d、1H、NH)、8.35 (s、1H)、7.34 (d、1H)、7.19 (t、1H)、6.92 (t、1H)、6.81 (d、1H)、5.22-5.18 (m、1H)、4.30-4.20 (m、2H)、3.82-3.79 (m、4H)、3.59-3.58 (m、4H)、2.40 (s、3H)、2.23-2.17 (m、1H)、2.08-2.03 (m、1H)。

【0748】

中間体8A

エチル3-(2,3-ジクロロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(8A-1)

10

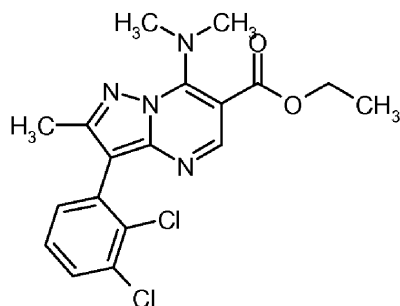
20

30

40

50

## 【化198】



10

## 【0749】

マイクロ波管に、ジオキサン25 mL、エチル3-ブromo-7-(ジメチルアミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(500 mg、1.52 mmol)、2,3-ジクロロフェニルボロン酸(292 mg、1.52 mmol)、炭酸セシウム水溶液(996 mg、3.05 mmol、水2.98 mL中溶液)及び(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン-パラジウム-ジクロロメタン錯体(112 mg、0.15 mmol)を入れた。反応混合物をアルゴンで5分間脱気し、マイクロ波装置(Biotage)において100 で30分間処理した。粗混合物を、シリカゲル/硫酸ナトリウムカートリッジで濾過及び洗浄した。濾液の溶媒を減圧下に留去し、残った生取得物を、n-ヘキサン/酢酸エチル勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル3-(2,3-ジクロロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(354 mg、29.5%)をオフホワイト固体として得た。

20

## 【0750】

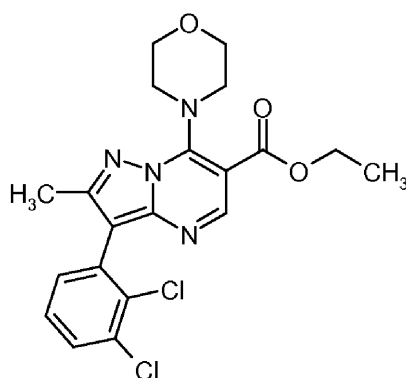
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、方法M1): 8.74 (s、1 H)、7.70 - 7.68 (dd、1 H)、7.47 - 7.39 (m、2 H)、4.35 - 4.29 (q、2 H)、3.28 (s、6 H)、2.32 (s、3 H)、1.33 (t、3 H)。

## 【0751】

エチル3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(8A-2)

30

## 【化199】



40

## 【0752】

マイクロ波管に、ジオキサン25 mL、エチル3-ブromo-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシレート(700 mg、1.89 mmol)、2,3-ジクロロフェニルボロン酸(452 mg、2.37 mmol)、重炭酸ナトリウム水溶液(1.67 g、15.7 mmol、水7.9 mL中溶液)及び(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン-パラジウム-クロライド(115 mg、0.15 mmol)を入れた。反応混合物をアルゴンで5分間脱気し、

50

マイクロ波装置 ( B i o t a g e ) において 1 0 0 で 3 0 分間処理した。粗混合物を、シリカゲル / 硫酸ナトリウムカートリッジで濾過及び洗浄した。濾液の溶媒を減圧下に留去し、残った生取得物を、DMFでの懸濁及び濾過によって精製して、エチル 3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 7 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 5 0 m g 、 1 7 . 5 % ) をオフホワイト固体として得た。

## 【 0 7 5 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 1 ) : ( 広いシグナル ) 8 . 5 3 ( s 、 1 H ) 、 7 . 7 0 ( d 、 1 H ) 、 7 . 4 5 - 7 . 4 2 ( m 、 2 H ) 、 4 . 3 4 ( q 、 2 H ) 、 3 . 8 6 ( m 、 4 H ) 、 3 . 6 7 ( m 、 4 H ) 、 2 . 3 3 ( s 、 3 H ) 、 1 . 3 3 ( t 、 3 H ) 。

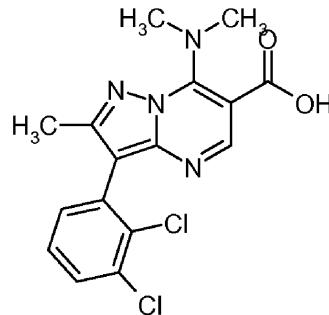
10

## 【 0 7 5 4 】

中間体 8 B

3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 7 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 8 B - 1 )

## 【 化 2 0 0 】



20

## 【 0 7 5 5 】

エチル 3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 7 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 1 6 5 m g 、 0 . 4 1 m m o l ) をジクロロメタン 6 , 8 5 m L に溶かし、冷却して - 1 0 とした。B B r <sub>3</sub> ( 0 . 6 3 m L 、 1 M ジクロロメタン中溶液、 0 . 6 3 m m o l ) を同じ温度でゆっくり加えた。反応混合物を - 1 0 で 1 時間維持し、終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を、冷却下に水 1 0 m L で反応停止した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去した。残った油状物を、アセトニトリル / 水勾配を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、黄色油状物 ( 3 8 m g 、 2 4 . 8 % ) を得た。

30

## 【 0 7 5 6 】

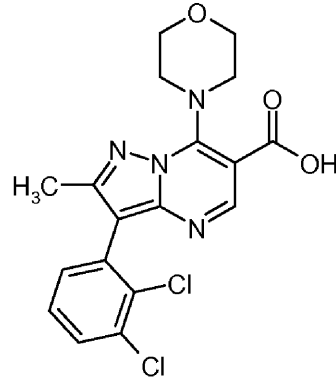
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6 、 方法 M 1 ) : 1 3 , 1 ( b s 、 O H ) 、 8 . 4 8 ( s 、 1 H ) 、 7 . 6 9 - 7 . 6 7 ( d d 、 1 H ) 、 7 . 4 6 - 7 . 3 9 ( m 、 2 H ) 、 3 . 2 8 ( s 、 6 H ) 、 2 . 3 0 ( s 、 3 H ) 。

## 【 0 7 5 7 】

3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 7 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 8 B - 2 )

40

## 【化201】



10

## 【0758】

エチル 3 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) - 2 - メチル - 7 - ( モルホリン - 4 - イル )  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 181.5 mg、0.41  
 mmol ) をジクロロメタン 12 mL に溶かし、冷却して - 10 °C とした。BBr<sub>3</sub> ( 3  
 . 34 mL、1 M ジクロロメタン中溶液、3.33 mmol ) を、同じ温度でゆっくり加  
 えた。反応混合物を - 10 °C で 1 時間維持し、終夜で昇温させて室温とした。反応混合物  
 を、冷却下に水 35 mL で反応停止した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶  
 媒留去した。少量の固体物が水相に見られ、それを濾過し、乾燥させた。有機相及び濾過  
 段階の合わせた生取得物を、アセトニトリル / 水勾配を用いる逆相フラッシュクロマトグ  
 ラフィーによって精製して、オフホワイト固体 ( 40 mg、23.1% ) を得た。

20

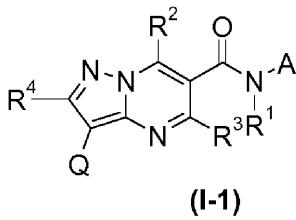
## 【0759】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>、方法 M1 ) : 8.47 ( s、1 H )、  
 7.69 - 7.66 ( dd、1 H )、7.46 - 7.34 ( m、2 H )、3.83 ( m、  
 広いシグナル、4 H )、3.67 ( m、広いシグナル、4 H )、2.31 ( s、3 H )。

## 【0760】

表 1 : 実施例

## 【化202】



30

40

50



## 【表 1】

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
1	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	rac	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,29
2	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	rac	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,59
3	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,59
4	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,3
5	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,99
6	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	5,03
7	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロプロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	6,39
8	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
9	H	メチル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
10	H	イソプロピル	H	H	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
11	H	イソプロピル	H	H	3,5-ジクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロキナリン-1-イル	
12	H	H	H	H	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
13	H	H	H	H	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
14	H	メチル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
15	H	メチル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロキナリン-1-イル	
16	H	メチル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
17	H	H	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
18	H	H	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
19	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロキナリン-1-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
20	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
21	H	イソプロピル	H	H	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロ-ロフタリン-1-イル	
22	H	H	H	H	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
23	H	イソプロピル	H	H	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
24	H	イソプロピル	H	H	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
25	H	イソプロピル	H	H	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロ-ロフタリン-1-イル	
26	H	メチル	H	H	3,5-ジクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロ-ロフタリン-1-イル	
27	H	メチル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
28	H	メチル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロ-ロフタリン-1-イル	
29	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロ-ロフタリン-1-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
30	H	H	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
31	H	メチル	H	H	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
32	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
33	H	H	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
34	H	H	H	H	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
35	H	メチル	H	H	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
36	H	イソプロピル	H	H	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	
37	H	イソプロピル	H	H	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
38	H	メチル	H	H	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	
39	H	イソプロピル	H	H	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
40	H	イソプロピル	H	H	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
41	H	メチル	H	H	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	
42	H	メチル	H	H	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	
43	H	メチル	H	H	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
44	H	メチル	H	H	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,33
45	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,51
46	H	メチル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,42
47	H	H	H	H	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,74
48	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,46
49	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,48

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
50	H	H	H	トリアルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,57
51	H	イソプロピル	H	トリアルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,74
52	H	メチル	H	H	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,04
53	H	メチル	H	トリアルオロメチル	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,97
54	H	イソプロピル	H	トリアルオロメチル	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,76
55	H	メチル	H	トリアルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,68
56	H	イソプロピル	H	トリアルオロメチル	3-(トリアルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,8
57	H	メチル	H	トリアルオロメチル	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,7
58	H	メチル	H	クロロ	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,9
59	H	メチル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,12

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [e]
60	H	メチル	H	メチル	3,5-ジメチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,96
61	H	メチル	H	メチル	3,5-ジメチルフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,29
62	H	H	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,52
63	H	H	H	クロロ	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	
64	H	イソプロピル	H	クロロ	3,5-ジメチルフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	6,69
65	H	メチル	H	H	3,5-ジメチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,84
66	H	メチル	H	クロロ	3,5-ジメチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,47
67	H	H	H	クロロ	3,5-ジメチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,39
68	H	メチル	H	クロロ	3,5-ジメチルフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,78
69	H	メチル	H	クロロ	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,03

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
70	H	イソプロピル	H	クロ	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,55
71	H	メチル	H	クロ	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,73
72	H	イソプロピル	H	クロ	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,85
73	H	イソプロピル	H	クロ	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,47
74	H	メチル	H	クロ	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,99
75	H	メチル	H	クロ	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,6
76	H	イソプロピル	H	クロ	4-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,79
77	H	メチル	H	クロ	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,26
78	H	イソプロピル	H	クロ	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,07
79	H	イソプロピル	H	クロ	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,79

10

20

30

40

50



名称	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
80	H	H	H	トリフルオロメチル	4-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,61
81	H	メチル	H	トリフルオロメチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,24
82	H	メチル	H	トリフルオロメチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,66
83	H	メチル	H	トリフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,03
84	H	H	H	トリフルオロメチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,15
85	H	メチル	H	トリフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,77
86	H	メチル	H	トリフルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,94
87	H	H	H	トリフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,66
88	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,96
89	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,24

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) 同
90	H	メチル	H	トリフルオロメチル	2-クロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒド、ロキサタリン-1-イル	4,5
91	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒド、ロ-1H-インテン-1-イル	5,51
92	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒド、ロ-2H-クロモン-4-イル	4,18
93	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	6-クロロ-3,4-ジヒド、ロ-2H-クロモン-4-イル	4,67
94	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒド、ロキサタリン-1-イル	4,72
95	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒド、ロ-1H-インテン-1-イル	4,41
96	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒド、ロ-2H-クロモン-4-イル	4,13
97	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	6-クロロ-3,4-ジヒド、ロ-2H-クロモン-4-イル	4,61
98	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒド、ロキサタリン-1-イル	4,67
99	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒド、ロ-1H-インテン-1-イル	4,37

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法L0) <sup>[6]</sup>
100	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒド <sup>o</sup> -2H-クロモン-4-イル	4,56
101	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	6-クロロ-3,4-ジヒド <sup>o</sup> -2H-クロモン-4-イル	5,03
102	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -ロフタリン-1-イル	5,14
103	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒド <sup>o</sup> -4H-インテン-1-イル	4,82
104	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	6-クロロ-3,4-ジヒド <sup>o</sup> -2H-クロモン-4-イル	4,87
105	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	6-クロロ-3,4-ジヒド <sup>o</sup> -2H-クロモン-4-イル	5,36
106	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	6-クロロ-3,4-ジヒド <sup>o</sup> -2H-クロモン-4-イル	5,36
107	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒド <sup>o</sup> -2H-クロモン-4-イル	4,37
108	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -ロフタリン-1-イル	5,09
109	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -ロフタリン-1-イル	5,9

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>a)</sup>
110	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,16
111	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,37
112	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,55
113	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,88
114	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジフルオロフェニル	(S)	6-クロモ-3,4-ジヒドロナフタリン-4-イル	4,82
115	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジフルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,89
116	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロナフタリン-1-イル	4,59
117	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロナフタリン-4-イル	4,87
118	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロナフタリン-4-イル	4,88
119	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロモ-3-(シクロプロピル)カルバモイルフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,07

10

20

30

40

50

名称	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
120	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロ-3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル	3,78
121	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,41
122	H	イソプロピル	H	メチル	3,4,5-トリクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル	6,58
123	H	イソプロピル	H	メチル	2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル	5,25
124	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	6,36
125	H	イソプロピル	H	メチル	3,4,5-トリクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	6,86
126	H	イソプロピル	H	メチル	4-イソプロピルフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	6,01
127	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル	5,91

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) 間
128	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドローキナリン-1-イル	6,26
129	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,21
130	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,44
131	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドローキナリン-1-イル	5,02
132	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,71
133	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	2,4,6-トリフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,01
134	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドローキナリン-1-イル	4,9
135	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,81
136	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,34
137	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	5,31

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
138	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,06
139	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,56
140	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	2,4,6-トリフロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,77
141	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,6
142	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,6
143	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	3-クロロ-5-(トリフロロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,78
144	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,87
145	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,93
146	H	イソプロピル	H	メチル	2,2-ジフルオロ-1,3-ビスベンゾジオキソール-4-イル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,47

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
147	H	イソプロピル	H	メチル	2,2-ジフルオロ-1,3-ビス(イソプロピル)キソール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,17
148	H	イソプロピル	H	メチル	2,2-ジフルオロ-1,3-ビス(イソプロピル)キソール-5-イル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,59
149	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)アエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,55
150	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	6,22
151	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジフルオロメチル)アエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,67
152	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロアエニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,84
153	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジフルオロメチル)アエニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,41
154	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジクロロアエニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,56

10

20

30

40

50



化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
155	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	5-フルオロピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,25
156	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	5-クロロピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,7
157	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	3-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,02
158	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	2-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,76
159	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	3,4,5-トリプロパノール	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,4
160	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	4-フルオロ-3-メチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,89
161	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	6-フルオロピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,35
162	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	4-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,95
163	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	5,6-ジフルオロピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,76
164	H	イソプロピル	H	トリプロパノール	6-クロロピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,7

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
165	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-3-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,74
166	H	イソプロピル	H	メチル	2,3,4-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,54
167	H	イソプロピル	H	トリフルオロメチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	6,06
168	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,13
169	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,46
170	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,85
171	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,31
172	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,64
173	H	イソプロピル	H	メチル	2,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5
174	H	イソプロピル	H	メチル	フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,59

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [e]
175	H	イソプロピル	H	メチル	フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,94
176	H	イソプロピル	H	メチル	フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,28
177	H	イソプロピル	H	メチル	6-メトキシピリジン-2-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,89
178	H	イソプロピル	H	メチル	6-フルオロピリジン-2-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,6
179	H	イソプロピル	H	メチル	6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,39
180	H	イソプロピル	H	メチル	2,4-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,02
181	H	イソプロピル	H	メチル	2,4-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,31
182	H	イソプロピル	H	メチル	2,4-ジクロロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,59
183	H	イソプロピル	H	メチル	6-クロロピリジン-2-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,1
184	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,84

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>a)</sup>
185	H	イソプロピル	H	メチル	3,4,5-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,97
186	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,01
187	H	イソプロピル	H	メチル	3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,85
188	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロ-3-イソプロポキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,79
189	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,72
190	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,39
191	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-3-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,46
192	H	イソプロピル	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,32
193	H	イソプロピル	H	メチル	2-メチルフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,44
194	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,65

10

20

30

40

50

名称	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
195	H	イソプロピル	H	メチル	6-クロロピリジン-2-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,85
196	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	5,84
197	H	イソプロピル	H	トリフロロメチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	5,48
198	H	イソプロピル	H	イソプロピル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	7
199	H	イソプロピル	H	イソプロピル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	7,34
200	H	イソプロピル	H	エチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	6,71
201	H	イソプロピル	H	エチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	6,93
202	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	6,35
203	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	6,67

10

20

30

40

50

品名	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子A	A	logP (方法L0)回
204	H	イソプロピル	H	メチル	3-プロポキシ	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,02
205	H	イソプロピル	H	メチル	3-プロポキシ	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,31
206	H	イソプロピル	H	メチル	4-プロポキシ	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,02
207	H	イソプロピル	H	メチル	4-プロポキシ	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,31
208	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロリジン-2-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,27
209	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロリジン-2-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,51
210	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	rac	2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル	3,99
211	H	イソプロピル	H	エチルステロニル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,62
212	H	イソプロピル	H	エチルステロニル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,37
213	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,8

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [6]
214	H	イソプロピル	H	イソプロピル ホニル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,85
215	H	イソプロピル	H	メチル	2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,02
216	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,74
217	H	イソプロピル	H	イソプロピル ホニル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,57
218	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,51
219	H	イソプロピル	H	メチル メチル メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,16
220	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロ-3-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,08
221	H	イソプロピル	H	メチル	5,6-ジフルオロピリジン-3-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,13

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法L0) <sup>[6]</sup>
222	H	sec-ブチル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,98
223	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,87
224	H	イソブチル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,82
225	H	イソブチル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,56
226	H	sec-ブチル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,72
227	H	4-フルオロペンジル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,92
228	H	4-フルオロペンジル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,72
229	H	イソプロピル	H	メチルメチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,35
230	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,48
231	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロピリジン-3-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,9

10

20

30

40

50



化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
232	H	イソプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,04
233	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,23
234	H	イソプロピル	H	メチル	2,3,5-トリクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,48
235	H	イソプロピル	H	メチル	2,4,6-トリフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,38
236	H	イソプロピル	H	メチル	2,4,6-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,3
237	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	rac	6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,67
238	H	イソプロピル	H	メチル	1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-6-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,13
239	H	イソプロピル	H	メチル	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,08
240	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,65

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
241	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,6
242	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジメトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,9
243	H	イソプロピル	H	メチル	1H-インドール-6-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,76
244	H	イソプロピル	H	メチル	4-フルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,32
245	H	イソプロピル	H	メチル	4-フルオロ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,18
246	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,82
247	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,19
248	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,2
249	H	イソプロピル	H	メチル	3,4,5-トリメトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,94

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
250	H	イソプロピル	H	メチル	1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イン テン-5-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,75
251	H	イソプロピル	H	メチル	2,2-ジフルオロ-1,3-ビスベンゾジオ キソール-5-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,03
252	H	イソプロピル	H	メチル	2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イン トール-5-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,87
253	H	イソプロピル	H	メチル	2,3,6-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,32
254	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	rac	6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,45
255	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,72
256	H	イソプロピル	H	メチル	5-クロロ-2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,87
257	H	イソプロピル	H	メチル	2,2-ジフルオロ-1,3-ビスベンゾジオ キソール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,87

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
258	H	イソプロピル	H	メチル	6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,46
259	H	イソプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,61
260	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)-2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,18
261	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,65
262	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,36
263	H	イソプロピル	H	メチル	7-フルオロ-1,3-ベンゾジキソール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,13
264	H	イソプロピル	H	メチル	2-シアノフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,68
265	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	6,01

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [回]
266	H	イソプロピル	H	メチル	1,3-ベンゾジオキソール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,02
267	H	メチル	メチル	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,86
268	H	メチル	メチル	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,76
269	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
270	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
271	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,6-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
272	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
273	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
274	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
275	H	イソプロピル	H	クロロ	3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [e]
276	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
277	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
278	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
279	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
280	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
281	H	イソプロピル	H	クロロ	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
282	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
283	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)-2,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
284	H	シクロプロピル	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル	
285	H	イソプロピル	H	クロロ	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>④</sup>
286	H	イソプロピル	H	メチル	2,3-ジフルオロエニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	
287	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,19
288	H	イソプロピル	H	メチル	3-(メチルスルホニル)エニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,57
289	H	イソプロピル	H	メチル	3-メトキシエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,51
290	H	イソプロピル	H	メチル	3-フルオロエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,73
291	H	イソプロピル	H	メチル	3-シアノエニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,31
292	H	イソプロピル	H	メチル	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)エニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,6
293	H	イソプロピル	H	メチル	4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)エニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,97
294	H	イソプロピル	H	メチル	4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)エニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,36

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) 同
					ニル			
295	H	イソプロピル	H	メチル	6-クロロピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,21
296	H	イソプロピル	H	メチル	ピリジン-5-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,99
297	H	イソプロピル	H	メチル	ピリジン-3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,19
298	H	イソプロピル	H	メチル	3-アセトアミドフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,3
299	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,9
300	H	イソプロピル	H	メチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,43
301	H	イソプロピル	H	メチル	4-シアノフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,28
302	H	イソプロピル	H	メチル	4-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,63
303	H	イソプロピル	H	メチル	1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,13

10

20

30

40

50



化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
304	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,55
305	H	メトキシメチル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,52
306	H	エチル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,86
307	H	イソプロピル	H	メチル	1H-ヒラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,75
308	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,44
309	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,48
310	H	イソプロピル	H	メチル	1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ヒラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,81
311	H	ジフルオロメチル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,36
312	H	イソプロピル	H	メチル	3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,41

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子A	A	logP (方法 L0) [e]
313	H	イソプロピル	H	メチル	2-クロロ <sup>o</sup> リジン <sup>n</sup> -4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	4,23
314	H	イソプロピル	H	メチル	5-クロロ <sup>o</sup> リジン <sup>n</sup> -3-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	4,19
315	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(トリフルオロアセチル)アミノ]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	4,28
316	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ホルリン <sup>n</sup> -4-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	4,26
317	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	6,07
318	H	イソプロピル	H	メチル	ヒ <sup>o</sup> リジン <sup>n</sup> -4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	1,84
319	H	イソプロピル	H	メチル	3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	5,28
320	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジアンメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	4,09
321	H	イソプロピル	H	メチル	3-イソプロピルキニフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	5,28
322	H	イソプロピル	H	メチル	3-エトキシフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン <sup>n</sup> -1-イル	4,94

10

20

30

40

50

峰 番号	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記 述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
323	H	イソプロピル	H	メチル	3,5-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,02
324	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,49
325	H	イソプロピル	H	メチル	3-フルオロ-5-メトキシフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,8
326	H	イソプロピル	H	メチル	4-(モルホリン-4-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,2
327	H	イソプロピル	H	メチル	4-アセトアミドフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,24
328	H	イソプロピル	H	メチル	3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,4
329	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ピロリジン-1-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,44
330	H	イソプロピル	H	メチル	4-[(メチルヌルホニル)アミノ]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,38
331	H	イソプロピル	H	メチル	4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,41
332	H	イソプロピル	H	メチル	4-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,32

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
333	H	イソプロピル	H	メチル	4-メチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,43
334	H	イソプロピル	H	メチル	4-(ジフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,63
335	H	イソプロピル	H	メチル	4-(ジフルオロメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,66
336	H	イソプロピル	H	メチル	4-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,91
337	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジフルオロメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,7
338	H	イソプロピル	H	メチル	3-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,97
339	H	イソプロピル	H	メチル	4-エチルフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,87
340	H	イソプロピル	H	メチル	4-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,41
341	H	イソプロピル	H	メチル	4-(メチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,32

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
342	H	イソプロピル	H	メチル	4-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,91
343	H	イソプロピル	H	メチル	4-フルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,95
344	H	イソプロピル	H	メチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,74
345	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,82
346	H	イソプロピル	H	メチル	3-メトキシフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,82
347	H	イソプロピル	H	メチル	3-フルオロフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	5,04
348	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,98
349	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,88
350	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,65
351	H	シクロプロピル	H	メチル	3-メトキシフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,74

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [4]
352	H	シクロピロピル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,38
353	H	シクロピロピル	H	メチル	3-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,95
354	H	イソピロピル	H	メチル	3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,01
355	H	イソピロピル	H	メチル	3-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,12
356	H	イソピロピル	H	メチル	3-(ピペリジン-1-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,25
357	H	シクロピロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,67
358	H	シクロピロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,1
359	H	イソピロピル	H	メチル	1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,11
360	H	シクロピロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチキシル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,72
361	H	イソピロピル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,32

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
362	H	イソプロピル	H	メチル	5-クロロピリジン-3-イル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドローキナリン-1-イル	4,52
363	H	イソプロピル	H	メチル	3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドローキナリン-1-イル	5,7
364	H	イソプロピル	H	メチル	3-(3,3-ジフルオロプロペニル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,89
365	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,08
366	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	1,95
367	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,99
368	H	イソプロピル	H	メチル	3-[[エチル(メチル)アミノ]メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,05
369	H	イソプロピル	H	メチル	3-(イソプロポキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,25

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
370	H	イソプロピル	H	メチル	3-(エトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,86
371	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,32
372	H	イソプロピル	H	メチル	3-(7-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[1,2-b]オキサゾール-5-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,67
373	H	イソプロピル	H	メチル	3-[エチル(メチル)アミノ]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,48
374	H	イソプロピル	H	メチル	1-エチル-1H-ベンゾ[1,2-b]オキサゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,44
375	H	イソプロピル	H	メチル	1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[1,2-b]オキサゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,26
376	H	イソプロピル	H	メチル	1-(シクロプロピル)メチル-1H-ベンゾ[1,2-b]オキサゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,83
377	H	イソプロピル	H	メチル	1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[1,2-b]オキサゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,49

10

20

30

40

50



化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) 同
378	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-メトキシフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒド-ロアタリン-1-イル	5,55
379	H	イソプロピル	H	メチル	3-(ジエチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	2,81
380	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(メチルスルフィニル)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	3,05
381	H	イソプロピル	H	メチル	4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒド-ロ-2H-クロモン-4-イル	4,36
382	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	4,97
383	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	5,21
384	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	5,04
385	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	4,1
386	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-メトキシフェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	4,34
387	H	トリフルオロメチル	H	メチル	3-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒド-ロ-1H-インデン-1-イル	4,53

10

20

30

40

50

品名	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>④</sup>
388	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(メチルシルブアニル)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5
389	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(シクロプロピル)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,24
390	H	イソプロピル	H	メチル	3-(プロピル)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,4
391	H	イソプロピル	H	メチル	3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,13
392	H	イソプロピル	H	メチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,16
393	H	イソプロピル	H	メチル	3-(シメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,64
394	H	イソプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,19
395	H	イソプロピル	H	メチル	3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,24
396	H	イソプロピル	H	メチル	3-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,45

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
397	H	イソプロピル	H	メチル	1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	1,81
398	H	イソプロピル	H	メチル	1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,77
399	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	1,98
400	H	イソプロピル	H	メチル	3-[(メチルピラゾール)メチル]フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,39
401	H	イソプロピル	H	メチル	1-(2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,57
402	H	イソプロピル	H	メチル	5-クロロピラゾール-3-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,91
403	H	イソプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-メチルフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,96
404	H	イソプロピル	H	メチル	1-[2-(シメチルアミノ)エチル]-1H-	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	1,75

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子A	A	logP (方法L0) <sup>[a]</sup>
					ヒラゾール-4-イル			
405	H	シクロプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,66
406	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	6,11
407	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,81
408	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-メトキシフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,19
409	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,13
410	H	トリフルオロメチル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,16
411	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,87
412	H	トリフルオロメチル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,43
413	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,96

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [回]
414	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,87
415	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,94
416	H	イソプロピル	H	シクロプロピル	3-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,41
417	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(ジフルオロメトキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,01
418	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(シクロプロピルオキシ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,29
419	H	イソプロピル	H	メチル	1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロロメン-4-イル	3,59
420	H	イソプロピル	H	メチル	1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル	4,13
421	H	シクロプロピル	H	メチル	1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,17

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
422	H	シクロプロピル	H	メチル	2,5-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,84
423	H	シクロプロピル	H	メチル	3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,7
424	H	シクロプロピル	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,84
425	H	シクロプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,34
426	H	イソプロピル	H	メチル	1H-ピラゾール-1-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,29
427	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-(シメチルアミノ)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,3
428	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-メトキシフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,42
429	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,57
430	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,36

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子A	A	logP (方法L0) [a]
431	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,18
432	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,92
433	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	5,03
434	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,23
435	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2-クロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,43
436	H	シクロプロピル	H	メチル	3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,18
437	H	シクロプロピル	H	メチル	2,3,6-トリフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,83
438	H	シクロプロピル	H	メチル	2,4,6-トリフルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,87
439	H	シクロプロピル	H	メチル	3-メトキシフェニル	(S)	1,2,3,4-テトラヒドロ-2H-ピリジン-1-イル	4,03
440	H	イソプロピル	H	メチル	3-(3,3-ジフルオロアセチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,64

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
441	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,16
442	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,89
443	H	イソプロピル	H	メチル	3-(シクロプロピル)スルホニル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,99
444	H	イソプロピル	H	メチル	3-(3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,91
445	H	シクロプロピル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,43
446	H	シクロプロピル	H	メチル	1-(シクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,15
447	H	イソプロピル	H	メチル	4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4,13
448	H	シクロプロピル	H	メチル	2,5-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,61

10

20

30

40

50



化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
449	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,31
450	H	シクロプロピル	H	メチル	2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,45
451	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(メトキシメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,43
452	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,64
453	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,72
454	H	シクロプロピル	H	メチル	3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,5
455	H	シクロプロピル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,13
456	H	シクロプロピル	H	メチル	3-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,71
457	H	シクロプロピル	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,61
458	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,65

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
459	H	イソプロピル	H	メチル	3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,36
460	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(3-シアノアゼチジン-1-イル)フェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,44
461	H	イソプロピル	H	メチル	1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドル-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,11
462	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(トリフルオロメトキシ)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,47
463	H	シクロプロピル	H	メチル	4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,62
464	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,92
465	H	シクロプロピル	H	メチル	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,11

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
466	H	シクロプロピル	H	メチル	3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ア ニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	3,85
467	H	シクロプロピル	H	メチル	2,6-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,88
468	H	シクロプロピル	H	メチル	1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H- ピラゾール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,95
469	H	シクロプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,96
470	H	シクロプロピル	H	メチル	1-(シクロプロピルメチル)-1H-ヒ ラゾール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,92
471	H	シクロプロピル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,86
472	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロ-3-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,72
473	H	シクロプロピル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,07

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) 同
474	H	シクロプロピル	H	メチル	1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イン ドール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,25
475	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,79
476	H	シクロプロピル	H	メチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,95
477	H	エチル	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
478	H	エチル	H	メチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
479	H	エチル	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
480	H	シクロプロピル	H	メチル	3-クロロ-2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
481	H	イソプロピル	H	メチル	1H-インドール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
482	H	シクロプロピル	H	メチル	2,4,6-トリフルオロ-3-メトキソフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
483	H	イソプロピル	H	メチル	1-メチル-1H-インドール-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [e]
484	H	エチル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
485	H	エチル	H	メチル	2,4-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
486	H	エチル	H	メチル	2,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
487	H	エチル	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
488	H	エチル	H	メチル	3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
489	H	エチル	H	メチル	3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
490	H	エチル	H	メチル	2,3,4-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
491	H	エチル	H	メチル	2,6-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
492	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
493	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
494	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
495	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2,6-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
496	H	エチル	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
497	H	エチル	H	メチル	3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
498	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,3,4-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
499	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
500	H	イソプロピル	H	クロロ	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
501	H	シクロプロピル	H	メチル	3-ヒドロキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
502	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
503	H	イソプロピル	H	ジフルオロメチル	2,6-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
504	H	シクロピロ	H	メチル	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
505	H	イソピロ	H	ジフルオロメチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
506	H	イソピロ	H	ジフルオロメチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
507	H	イソピロ	H	ジフルオロメチル	2,4-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
508	H	イソピロ	H	ジフルオロメチル	2,3,4-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
509	H	シクロピロ	H	メチル	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
510	H	シクロピロ	H	メチル	2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
511	H	シクロピロ	H	ジフルオロメチル	2,4-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [6]
512	H	シクロプロピル	H	ジフルオロメチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
513	H	メトキシ	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,96
514	H	メトキシ	H	メチル	2-クロロ-6-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,93
515	H	メトキシ	H	メチル	3,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,17
516	H	モルホリン-4-イル	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,99
517	H	モルホリン-4-イル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,51
518	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,94
519	H	メトキシ	H	メチル	3,4-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	2,88
520	H	ジメチルアミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,92
521	H	メトキシ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,56

10

20

30

40

50



化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) <sup>[a]</sup>
522	H	(ジメチルアミノ)メチル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	2,08
523	H	(ジメチルアミノ)メチル	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	2,17
524	H	モルホリノ	H	メチル	2-フルオロ-3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,69
525	H	シクロプロピル	H	メチル	2-クロロ-5-ヒンジル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	2,96
526	H	シクロプロピル	H	メチル	2-モルホリノ-4-ヒンジル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	1,53
527	H	シクロプロピル	H	メチル	2-モルホリノ-3-フルオロ-4-ヒンジル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	2,96
528	H	シクロプロピル	H	メチル	2-アセトアミド-4-ヒンジル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	1,69
529	H	N-メチル-(2-メチルスルファニルエチル)アミノ	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,69
530	H	モルホリノ	H	メチル	2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,99

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) 回
531	H	モルホリノ	H	メチル	2,4,6-トリフロロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,88
532	H	モルホリノ	H	メチル	2-クロロ-3-(トリフロロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	5,59
533	H	モルホリノ	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,46
534	H	モルホリノ	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,32
535	H	モルホリノ	H	メチル	2,3,6-トリフロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,29
536	H	モルホリノ	H	メチル	2-メチルフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,18
537	H	シクロプロピル	H	メチル	3,5-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	3,99
538	H	シクロプロピル	H	メチル	2,3,5-トリクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,8
539	H	シクロプロピル	H	メチル	3,5-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,46
540	H	N-メチル- $(\frac{1}{2})$ -ピロリジン	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	2,88

10

20

30

40

50

化合物	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
		ルフィニルエチル)アミノ						
541	H	N-メチル-(2-メチルスルホニルエチル)アミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,29
542	H	シクロプロピル)アミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	5,59
543	H	モルホリノ	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-(ジメチルアミノ)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
544	H	モルホリノ	H	メチル	2,6-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
545	H	モルホリノ	H	メチル	2,6-ジフルオロ-3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
546	H	シクロプロピル)アミノ	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	4,32
547	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	

10

20

30

40

50

中央	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
548	H	メチルアミノ	H	メチル	2,3-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	4,18
549	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2,3-ジフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
550	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-(ジメチルアミノ)-フェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
551	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
552	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2-フルオロ-3-クロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
553	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2-メチルフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
554	H	ジメチルアミノ	H	メチル	2,3,6-トリフルオロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
555	H	N-メチル-シクロプロピルアミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	
556	H	N-メチル-2-(ジメチルアミノ)	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル	

10

20

30

40

50

登録	R1	R2	R3	R4	Q	キラル記述子 A	A	logP (方法 L0) [a]
557	H	シクロピロ ノエチル-7ミノ	H	メチル	2,3,5-トリプロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	3,72
558	H	N-メチル-(1-メチル-ヒ ペリジン-4-イル)-7ミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
559	H	N-メチル-2,2-ジフルオ ロエチル-7ミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
560	H	N-メチル-2-(2-オキソ ロリジン-1-イル)エチル]7 ミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	
561	H	2-[2-(2-メトキシエトキシ) エトキシ]エチル-N-メチル-7 ミノ	H	メチル	3,5-ジクロロフェニル	(S)	3,4-ジヒドロ-2H-クロモン-4-イル	

## 【0761】

表2：LC-MS及びNMRデータ

NMRピーク形状は、スペクトラム中でそれが見られる通りに記述されており、可能なより高次の効果は考慮していない。

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
177	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.14 分 ; m/z = 442 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 4H), 3.08 - 2.79 (m, 5H), 2.62 - 2.44 (m, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H).
178	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.30 分 ; m/z = 430 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 5.54 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.84 (m, 1H), 3.06 - 2.75 (m, 5H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H).
179	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.30 分 ; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 5.54 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 1H), 3.08 - 2.77 (m, 5H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
183	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.22 分 ; m/z = 446 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.18 (m, 5H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 1H), 3.08 - 2.75 (m, 5H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H).
269	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.86 分 ; m/z = 527 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.45 - 7.15 (m, 5H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 2H).
270	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.91 分 ; m/z = 497 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.15 (m, 5H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).
271	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.87 分 ; m/z = 529/531 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 3H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H).
272	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.25 分 ; m/z = 547/549 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.11 (m, 3H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 2H).
273	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.99 分 ; m/z = 495 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 7.13 (m, 5H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H).
274	(方法 L3): R <sub>t</sub> = 3.98 分 ; m/z = 497	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.28 (m, 4H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H),

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
275	(M+1) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.47 分; m/z = 481/483 (M+1) <sup>+</sup>	1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.54 (m, 6H).
276	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.50 分; m/z = 497 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.78 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.95 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 9.5, 7.0 Hz, 6H).
277	(方法 L1): R <sub>t</sub> = 4.31 分; m/z = 533 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.14 (m, 4H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 3.94 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 6H).
278	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.18 分; m/z = 499 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.13 (m, 5H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 5.25 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 9.6, 7.1 Hz, 6H).
279	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.19 分; m/z = 499 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 3.94 (h, J = 7.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 6H).
280	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.10 分; m/z = 531 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.49 - 7.14 (m, 4H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 2H).
281	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.30 分; m/z = 483 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.55 (m, 6H).
282	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.61 分; m/z = 549/551 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.33 - 5.18 (m, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 3.95 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 9.4, 7.1 Hz, 6H).
283	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.13 分; m/z = 506 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加糖醇-d, 方法 M2) δ 8.36 (s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 2H), 2.89 - 2.88 (m, 6H), 2.49 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 6H).
284	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.79 分; m/z = 491 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加糖醇-d, 方法 M2) δ 8.44 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).
285	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.20 分; m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加糖醇-d, 方法 M2) δ 8.48 (s, 1H), 7.38 - 7.15 (m, 7H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 6H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2- L4)	NMR
286	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.29 分; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.94 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 7H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.83 (q, J = 7.0, 6.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.77 (m, 3H), 1.65 (m, 6H).
287	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.94 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
288	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.39 分; m/z = 489 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 5H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
289	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.71 分; m/z = 441 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 6.87 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 6H).
290	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.78 分; m/z = 429 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.51 - 7.20 (m, 7H), 7.00 (m, 1H), 6.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
291	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.65 分; m/z = 436 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.22 (m, 4H), 6.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.61 (m, 4H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.9 Hz, 6H).
292	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.07 分; m/z = 497 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
293	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.90 分; m/z = 504 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 4H), 6.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 6H).
294	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.99 分; m/z = 497 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.43 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 5H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
295	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.59 分; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 6H).
296	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.11 分; m/z = 413 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.99 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.06 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.59 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.62 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
297	(方法 L2): R <sub>t</sub> =	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ = 8.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.41 - 7.21

10

20

30

40

50



実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
	2.61 分; m/z = 412 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.27 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	(m, 5H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 1H), 1.62 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
298	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.27 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.37 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (q, J = 6.1, 4.7 Hz, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.62 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
299	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.32 分; m/z = 454 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.10 - 2.89 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 6H).
300	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.66 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 6.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 6H).
301	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.66 分; m/z = 436 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.40 - 7.21 (m, 4H), 6.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
302	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.75 分; m/z = 429 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.08 (m, 6H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
303	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.18 分; m/z = 415 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 6H).
304	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.71 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ = 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 5.52 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.82 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H).
305	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.70 分; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ = 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06 - 2.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H).
306	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.83 分; m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ = 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 5.60 - 5.51 (m, 1H), 3.40 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
307	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.05 分; m/z = 401 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.13 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 6H).
308	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.37 分; m/z = 504 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖基-A-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.66 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 5H), 2.79 - 2.58 (m, 4H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 6H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.03 分 ; m/z = 495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H, 1.64 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H), <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.43 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 6H).
310	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.46 分 ; m/z = 483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 6.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.09 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
311	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.67 分 ; m/z = 487 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ = 9.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.59 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 5.51 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).
312	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.01 分 ; m/z = 509 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.44 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 - 2.88 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.9 Hz, 6H).
313	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.62 分 ; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.49 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 6H).
314	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.59 分 ; m/z = 446 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.74 (s, 1H), 8.42 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.09 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 6H).
315	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.66 分 ; m/z = 522 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.66 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.1, 3.7 Hz, 6H).
316	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.57 分 ; m/z = 496 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.40 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.25 - 3.16 (m, 4H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 6H).
317	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.22 分 ; m/z = 513 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.46 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
318	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 2.44 分 ; m/z = 412 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ = 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.21 (m, 3H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
319	(方法 L4): R <sub>i</sub> = 4.44 分 ; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ = 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.07 - 2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 0.62 - 0.52 (m, 2H), 0.38 - 0.29 (m, 2H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
320	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 3.59 分; m/z = 466 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.44 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H).
321	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.44 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 8H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 5.52 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
322	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.34 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
323	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.88 分; m/z = 447 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 4H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
324	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.03 分; m/z = 463 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 6H).
325	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.31 分; m/z = 459 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 5H), 6.79 (dt, J = 11.1, 2.2 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 6H).
326	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 3.99 分; m/z = 496 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.52 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H).
327	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 3.64 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 10.00 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.4 Hz, 6H).
328	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.13 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
329	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.58 分; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.26 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.09 - 1.82 (m, 5H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
330	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 3.75 分; m/z = 504 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.78 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 6H), 5.52 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.01 - 2.79 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
331	(方法 L4): R <sub>t</sub> =	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m,

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
	4.42 分; m/z = 495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H, 7.31 - 7.21 (m, 3H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
332	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.41 分; m/z = 479 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
333	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.10 分; m/z = 441 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05 - 2.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
334	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.19 分; m/z = 461 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
335	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.21 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 1H), 3.06 - 2.77 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
336	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.30 分; m/z = 509 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 1H), 3.06 - 2.77 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
337	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.21 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.13 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.07 - 2.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.2 Hz, 6H).
338	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.30 分; m/z = 409 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
339	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.25 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 5.52 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.05 - 2.77 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
340	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.06 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H).
341	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 3.98 分; m/z = 440 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.69 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.71 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.55 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 6H).
342	(方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.23 分; m/z = 454	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ = 9.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 5.52 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.56 (s, 3H),

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-4)	NMR
343	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.78 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 6H), 1H NMR (300 MHz, 酢酸リジン-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 9.6, 2.5 Hz, 3H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.78 (m, 3H), 1.65 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
344	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.68 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, 酢酸リジン-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.83 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.80 (m, 3H), 1.65 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
345	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.69 分; m/z = 509 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, 酢酸リジン-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.1, 4.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 4.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.78 (m, 3H), 1.65 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
346	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.74 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, 酢酸リジン-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 4H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.83 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.79 (m, 3H), 1.64 (t, J = 7.1 Hz, 7H).
347	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.69 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, 酢酸リジン-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.83 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.10 - 1.79 (m, 3H), 1.65 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
348	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 2.76 分; m/z = 452 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 8.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (tq, J = 7.7, 3.8 Hz, 4H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 7H), 2.85 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 5H), 1.95 (dq, J = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.48 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 2H).
349	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.38 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 5.51 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.87 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.49 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 2H), 1.21 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H).
350	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.27 分; m/z = 453 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (dt, J = 16.0, 8.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 5H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 1.20 (dq, J = 7.3, 4.0 Hz, 2H).
351	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.33 分; m/z = 439 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 6.89 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 5H), 1.94 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 1.48 (dt, J = 5.9, 3.0 Hz, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 2H).
352	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.08 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 5.52 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.60 (s, 5H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.49 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H).
353	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.42 分; m/z = 427 (M+H) <sup>+</sup>	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 2H), 7.51 (td, J = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (td, J = 6.3, 5.8, 2.9 Hz, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 2.88 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 5H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 2H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
354	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 2.46 分; m/z = 510 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 4H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 6H), 3.05 - 2.79 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 4H), 1.93 (dd, J = 12.5, 8.1 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
355	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 2.52 分; m/z = 496 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 5.51 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.03 - 2.77 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.54 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 6H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
356	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 2.83 分; m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.38 (q, J = 3.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 4H), 3.05 - 2.80 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.47 (m, 12H).
357	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.31 分; m/z = 427 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.20 (m, 7H), 5.51 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.86 (dt, J = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.94 (dq, J = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.48 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.21 (dt, J = 8.7, 3.5 Hz, 2H).
358	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.48 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (tq, J = 6.5, 3.9 Hz, 3H), 5.52 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (dt, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 5H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.47 (dt, J = 6.3, 3.1 Hz, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H).
359	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.50 分; m/z = 497 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.32 (m, 1H), 4.75 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.79 (m, 3H), 1.63 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
360	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.71 分; m/z = 493 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (dt, J = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 5H), 1.95 (dq, J = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H).
361	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.29 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 方法 M2) δ 8.37 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.83 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.79 (m, 3H), 1.65 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
362	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.66 分; m/z = 460 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 方法 M2) δ 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 5.2, 4.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 5.3, 3.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 4.09 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.84 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.79 (m, 3H), 1.64 (dd, J = 8.0, 7.1 Hz, 6H).
363	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.04 分; m/z = 523 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.83 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 3H), 1.65 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
364	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.79 分; m/z = 502 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.52 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 12.3 Hz, 4H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
365	(方法 L2): R <sub>i</sub> =	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 5.53

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
	2.51 分; m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.44 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	(q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.05 - 2.79 (m, 2H), 2.60 (m, 8H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
366	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.44 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 5.53 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H).
367	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.81 分; m/z = 523 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
368	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.54 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.20 (m, 6H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 6H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
369	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.26 (m, 6H), 6.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
370	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.73 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
371	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.55 分; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 5.60 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H).
372	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.60 分; m/z = 466 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 6.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 4.8 Hz, 6H).
373	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.90 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 6H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.88 (m, 5H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 6H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
374	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.24 分; m/z = 429 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.96 (ddd, J = 15.7, 13.0, 7.8 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
375	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.16 分; m/z = 459 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
376	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.39 分; m/z = 455	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖酸A-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 3H), 3.13 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m,

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
377	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.29 分; m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.01 分; m/z = 489 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeCN-d <sub>3</sub> , 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.38 - 5.89 (m, 2H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H), 4.09 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 6H).
378	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.01 分; m/z = 489 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeCN-d <sub>3</sub> , 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.83 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.81 (m, 3H), 1.64 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
379	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.72 分; m/z = 482 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeCN-d <sub>3</sub> , 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
380	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.07 分; m/z = 487 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeCN-d <sub>3</sub> , 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 6.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 6H).
381	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.60 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, MeCN-d <sub>3</sub> , 方法 M2) δ 8.37 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.30 - 7.10 (m, 4H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 6.1 Hz, 6H).
382	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.14 分; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.88 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.62 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 1H).
383	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.42 分; m/z = 521 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 1H).
384	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L4): R <sub>t</sub> = 4.36 分; m/z = 505 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 5.62 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 11.0, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (dq, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H).
385	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.34 分; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.60 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.93 (s, 7H), 2.74 - 2.57 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 1H).
386	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.13 分; m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.84 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 7H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.49 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H).
387	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.66 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 11.87 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 5.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (dq, J = 14.6, 7.0 Hz, 1H).

10

20

30

40

50



実施例番号	LC-MS (方法 L2- L4)	NMR
388	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.80 分; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
389	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (dt, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 6H), 1.19 - 1.03 (m, 1H), 0.88 - 0.47 (m, 2H), 0.26 - 0.17 (m, 2H).
390	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.90 分; m/z = 483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 6.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 8H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
391	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.88 分; m/z = 525 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 2H), 6.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 6.0 Hz, 6H).
392	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.48 分; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 6H).
393	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.05 分; m/z = 470 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.36 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 3H), 7.05 - 6.82 (m, 4H), 6.71 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 6H).
394	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.88 分; m/z = 511 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 6.99 - 6.82 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 6H).
395	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.56 分; m/z = 457 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 6.98 - 6.82 (m, 3H), 6.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 6.9, 6.2 Hz, 6H).
396	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.63 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 6.1 Hz, 6H).
397	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.40 分; m/z = 514 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.17 - 2.91 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 4H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 6H).
398	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.34 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400K <sub>2</sub> O-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 6H), 1.56 (m, 6H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
399	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.44 分; m/z = 523 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.13-2.89 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.59 (m, J = 25.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 6H).
400	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.26 分; m/z = 503 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 5H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.13-2.89 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 7.0, 3.9 Hz, 6H).
401	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.30 分; m/z = 499 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 2H), 6.99-6.83 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 6H).
402	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.42 分; m/z = 462 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (q, J = 2.6, 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.41-5.31 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.26-4.01 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 6H).
403	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.81 分; m/z = 491 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.31-7.13 (m, 4H), 6.94 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25-4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.64 (dd, J = 7.0, 6.1 Hz, 6H).
404	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 2.35 分; m/z = 472 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14-2.89 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H).
405	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.30 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 5.51 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.86 (dt, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.93 (dq, J = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 1.49 (dt, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 1.21 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 2H).
406	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.15 分; m/z = 521 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.77 (m, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.16 (m, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.11-3.96 (m, 1H), 3.12-2.88 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 2H).
407	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.52 分; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.38 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 5H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.68 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 8H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.20 (m, J = 5.8, 2.6 Hz, 2H), 1.06 (m, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H).
408	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.89 分; m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.87 (m, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13-2.87 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.08 (m, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H).
409	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.39 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 5H), 6.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.12-2.88 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 6H), 1.20 (m, J = 5.6, 2.9 Hz, 2H), 1.08 (m, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H).

10

20

30

40

50

実施例 番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
410	(方法 L2): Rt = 3.52 分 ; m/z = 473 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 11.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 5.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.26 (s, 4H).
411	(方法 L2): Rt = 4.10 分 ; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.80 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (m, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 6.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.29 - 1.16 (m, 2H), 1.10 (m, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H).
412	(方法 L2): Rt = 3.61 分 ; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 11.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (dt, J = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.25 (s, 4H).
413	(方法 L2): Rt = 4.14 分 ; m/z = 473 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.35 (m, J = 8.4, 5.6, 2.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.62 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H).
414	(方法 L2): Rt = 4.45 分 ; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.80 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (m, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 6.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.74 - 5.63 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 1.15 - 1.05 (m, 2H).
415	(方法 L2): Rt = 4.46 分 ; m/z = 505 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 6.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.18 (d, J = 21.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H).
416	(方法 L2): Rt = 4.30 分 ; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 6.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.13 - 2.88 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 6H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H).
417	(方法 L2): Rt = 3.81 分 ; m/z = 475 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.48 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.57 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).
418	(方法 L2): Rt = 3.90 分 ; m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 7H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (dt, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 5H), 1.95 (dq, J = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 1.47 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 2H), 0.80 (q, J = 6.9, 5.9 Hz, 2H), 0.70 (q, J = 5.9, 4.6 Hz, 2H).
419	(方法 L2): Rt = 3.64 分 ; m/z = 471 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.54 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.59 - 0.50 (m, 2H), 0.43 - 0.36 (m, 2H).
420	(方法 L2): Rt = 3.83 分 ; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 3H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 0.58 - 0.50 (m, 2H), 0.44 - 0.36 (m, 2H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
421	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.47 分; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.73 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 8.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.52 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.14 (m, 3H). <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.49 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.09 (m, 5H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).
422	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.04 分; m/z = 507 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.52 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 - 2.80 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
423	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.73 分; m/z = 445 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.49 (s, 1H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.11 (m, 6H), 6.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.66 - 2.45 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).
424	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.25 分; m/z = 511 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.53 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 6.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 2H).
425	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.53 分; m/z = 401 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 4H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 5.71 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.15 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.63 (t, J = 6.8 Hz, 6H).
426	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.79 分; m/z = 490 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.50 (s, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 5H), 7.16 - 6.72 (m, 4H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 8H), 2.76 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 3.9 Hz, 6H).
427	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.97 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.51 (s, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 7H), 7.15 - 6.72 (m, 2H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
428	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.03 分; m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.54 (s, 1H), 7.58 - 7.22 (m, 7H), 7.15 - 6.73 (m, 2H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 6H).
429	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.94 分; m/z = 491 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.51 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 6.94 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).
430	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.21 分; m/z = 531 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.54 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 5H), 6.95 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 6H).
431	(方法 L2): R <sub>t</sub> =	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.54 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 5H), 6.95 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 6H).
432	(方法 L2): R <sub>t</sub> =	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加糖醇A-d, 方法 M2) δ 8.54 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 5H), 6.95 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 6H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
	4.21 分; m/z = 531 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.17 分; m/z = 515 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.3 Hz (1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 6H).
433	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.17 分; m/z = 515 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.55 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.95 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 7.0, 3.6 Hz, 6H).
434	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.91 分; m/z = 483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.52 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 5H), 7.11 - 6.69 (m, 3H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 6H).
435	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.97 分; m/z = 481 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.49 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.20 (m, 7H), 6.87 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.12 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 6H).
436	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 479 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H).
437	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.73 分; m/z = 463 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.50 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 - 5.63 (m, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.82 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).
438	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.74 分; m/z = 463 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.48 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 6.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H).
439	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.79 分; m/z = 453 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.46 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.09 (m, 5H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.83 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 2H).
440	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.03 分; m/z = 518 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 6H), 3.96 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
441	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.84 分; m/z = 500 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.47 (s, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 5H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 6.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).
442	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.74 分; m/z = 461 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.47 (s, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 6H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).
443	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.82 分; m/z = 515 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 5.53 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.54

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
444	(M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.80 分; m/z = 507 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.57 分; m/z = 461 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.44 分; m/z = 453 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.87 分; m/z = 435 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.65 分; m/z = 461 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.91 分; m/z = 493 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.59 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.56 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.67 分; m/z = 459 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.01 分; m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.61 分; m/z = 455 (M+H) <sup>+</sup>	(dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.40 - 7.16 (m, 3H), 7.02 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.03 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.43 - 1.21 (m, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.41 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 4H), 6.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.63 (td, J = 6.6, 6.1, 3.7 Hz, 6H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.33 - 7.08 (m, 4H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 6.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.32 (m, 5H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.73 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 6.99 - 6.83 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.43 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.12 (m, 5H), 6.96 - 6.79 (m, 2H), 6.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.49 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 3H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 5H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 3H), 7.04 - 6.82 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.62 (s, 4H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 1H NMR (300 MHz, 加酸 <sup>1</sup> A-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.98 - 6.83 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).
445		
446		
447		
448		
449		
450		
451		
452		
453		
454		

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
455	(方法 M2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 459 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).
456	(方法 M2): R <sub>t</sub> = 3.70 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.24 (h, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 - 6.82 (m, 3H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 2.62 (s, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H).
457	(方法 M2): R <sub>t</sub> = 3.66 分; m/z = 461 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 5H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.49 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H).
458	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.68 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.38 - 7.06 (m, 5H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H).
459	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.93 分; m/z = 500 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 0.5H), 5.44 - 5.37 (m, 0.5H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.55 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
460	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.58 分; m/z = 489 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (dt, J = 16.0, 8.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 5H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.48 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 2H).
461	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.75 分; m/z = 482 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 7.00 - 6.80 (m, 2H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.27 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.03 (m, 2H), 3.28 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 9.1 Hz, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 6H).
462	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.97 分; m/z = 509 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 3H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).
463	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.67 分; m/z = 443 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.44 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.10 (m, 4H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H).
464	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.77 分; m/z = 516 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.44 (s, 1H), 7.38 - 7.17 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.77 (m, 3H), 6.47 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 6H), 2.65 - 2.51 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).
465	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.18 分; m/z = 527 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 加酸メタ-d, 方法 M2) δ 8.49 (s, 1H), 7.89 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.64 (s, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.80 - 1.68

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
	(M+H) <sup>+</sup>	(m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).
466	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.75 分; m/z = 482 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.48 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 5.60 - 5.29 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.16 - 2.92 (m, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.66 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.28 (m, 2H).
467	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.77 分; m/z = 493/495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.43 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H).
468	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.40 分; m/z = 497 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 6.99 - 6.84 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 2H).
469	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.15 分; m/z = 493/495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
470	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.39 分; m/z = 469 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 2H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 3H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.40 (q, J = 4.8 Hz, 2H).
471	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.79 分; m/z = 461 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).
472	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.72 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.43 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 5H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 2H).
473	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.85 分; m/z = 493/495 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).
474	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.39 分; m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.29 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.2 Hz, 5H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H).
475	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.75 分; m/z = 477 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 400MHz-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 4H), 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.41 (m, 4H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).
476	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.17 分; m/z = 511/513 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 方法 M2) δ 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.32 - 1.97 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

10

20

30

40

50



実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
477	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.80 分, m/z = 449 (M+H) <sup>+</sup> (方法 L3): R <sub>t</sub> = 3.81 分, m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 4H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.51 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.51 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
478	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.81 分, m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.53 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
479	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.81 分, m/z = 465 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.53 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
480	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.82 分, m/z = 478 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H).
481	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.71 分, m/z = 466 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 5H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 6H).
482	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.70 分, m/z = 509 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.46 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 2H).
483	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.92 分, m/z = 480 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 400K <sup>+</sup> -d, 方法 M2) δ 8.34 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.27 - 6.23 (m, 1H), 6.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.68 (t, J = 7.3 Hz, 6H).
484	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.97 分, m/z = 481/483	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.26 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
485	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.07 分, m/z = 481/483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.26 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.38 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
486	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.03 分, m/z = 481/483 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.20 - 9.14 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.26 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
487	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.92 分, m/z = 449 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
488	(方法 L2): R <sub>t</sub> =	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz,

10

20

30

40

50



実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
500	(M+1) <sup>+</sup> (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.20 分; m/z = 483 (M+H) <sup>+</sup>	(m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.01 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 6H).
501	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.28 分; m/z = 441 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.45 (s, 1H), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.76 (m, 4H), 5.24 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
502	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.96 分; m/z = 529 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.48 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 6.76 (m, 4H), 6.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.66 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
503	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.01 分; m/z = 531/533 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.99 - 6.70 (m, 3H), 6.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.68 (t, J = 7.5 Hz, 6H).
504	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.93 分; m/z = 511 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 3H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.54 - 2.33 (m, 4H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.74 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.29 (m, 2H).
505	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.08 分; m/z = 531/533 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.02 - 6.69 (m, 3H), 6.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.18 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.10 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 6H).
506	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.94 分; m/z = 515 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.49 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.73 (m, 3H), 6.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 6H).
507	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.26 分; m/z = 531/533 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.13 (m, 5H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 6H).
508	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.13 分; m/z = 517 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.57 - 6.67 (m, 7H), 5.24 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.12 (m, 2H), 3.94 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.68 - 1.45 (m, 6H).
509	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.03 分; m/z = 527 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.45 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.31 (m, 2H).
510	(方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.73 分; m/z = 467 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加酸メタノール-d, 方法 M2) δ 8.42 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 2H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
511	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.01 分; m/z = 529/531 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.11 (m, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 2H).
512	(方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.95 分; m/z = 529/531 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.27 - 9.13 (m, 1H), 8.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.10 (m, 5H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 5.24 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.14 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 2H).
524	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.86 分; m/z = 522 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H)
530	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.95 分; m/z = 556 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.59 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 2.41 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H).
531	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.74 分; m/z = 554 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.93 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.83 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H).
532	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.00 分; m/z = 572 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.84 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.65 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).
533	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.73 分; m/z = 536 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.20 (s, 1H), 2.06 (s, 1H).
534	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.73 分; m/z = 506 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H).
535	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.72 分; m/z = 524 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.84 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 8.9 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H).
536	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.75 分; m/z = 484 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 6H), 6.91 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 5.21 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.63 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H).
539	LC-MS (方法 L0): m/z = 476 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M1) δ (only characteristic signals in the aromatic field observed): 9.1 (d, 1H, NH), 8.43 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.81 (d, 1H).
543	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.80 分; m/z =	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.36 (s, 3H),

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2-L4)	NMR
544	549 (M+H) <sup>+</sup> LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.83 分; m/z = 538 (M+H) <sup>+</sup>	2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加味メタ-d, 方法 M2) δ 8.65 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.35 (ddd, J = 10.8, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 11.7, 10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 8H), 2.35 (s, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H).
545	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.85 分; m/z = 540 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加味メタ-d, 方法 M2) δ 8.71 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 5.32 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 8H), 2.49 - 2.31 (m, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H).
547	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.94 分; m/z = 514 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.40 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).
548	LC-MS (方法 L0): m/z = 482/484 (M+1) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M1) δ 8.45 (d, 1H, NH), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.26 - 5.20 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), NHMe under solvents.
549	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.73 分; m/z = 464 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H).
550	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.78 分; m/z = 507 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 3H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.84 (s, 6H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).
551	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.73 分; m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.91 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.25 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H).
552	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.86 分; m/z = 480/482 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.42 - 2.37 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H).
553	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.72 分; m/z = 442 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加味メタ-d, 方法 M2) δ 8.48 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.39 (s, 4H), 2.17 (s, 4H).
554	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 3.73 分; m/z = 482 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 加味メタ-d) δ 8.52 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 1H).
555	LC-MS (方法 L2): R <sub>i</sub> = 4.430 分; m/z = 522/524 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 0.73 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H).

10

20

30

40

50

実施例番号	LC-MS (方法 L2)	NMR
556	LC-MS (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.530 分; m/z = 553/555 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.25–5.17 (m, 1H), 4.32–4.23 (m, 2H), 4.21–4.09 (m, 4H), 3.21–3.10 (m, 9H), 2.64 (s, 3H), 2.26–2.15 (m, 1H), 2.11–1.99 (m, 1H).
558	LC-MS (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.087 分; m/z = 579/581 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.34–4.18 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.92–2.81 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.23–2.11 (m, 4H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.97–1.84 (m, 5H).
559	LC-MS (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.334 分; m/z = 546/548 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65–6.29 (m, 1H), 5.22 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35–4.19 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 1H).
560	LC-MS (方法 L2): R <sub>t</sub> = 3.982 分; m/z = 593/595 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.33–4.18 (m, 2H), 3.95–3.79 (m, 2H), 3.62–3.50 (m, 2H), 3.38–3.27 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.27–2.13 (m, 1H), 2.12–1.98 (m, 3H), 1.80–1.69 (m, 2H).
561	LC-MS (方法 L2): R <sub>t</sub> = 4.201 分; m/z = 628/630 (M+H) <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 方法 M2) δ 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.22 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33–4.19 (m, 2H), 4.13–3.94 (m, 2H), 3.77–3.63 (m, 2H), 3.43–3.35 (m, 2H), 3.31–3.24 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.26–2.13 (m, 1H), 2.11–1.97 (m, 1H).

10

20

30

40

## 【0762】

## 表3：NMRピークリスト

選択された実施例の<sup>1</sup>H NMRデータを、<sup>1</sup>H NMRピークのリストの形で記載する。各シグナルピークについて、ppm単位での値及び小括弧内のシグナル強度を列記している。値-シグナル強度値のペア間は、区切り文字としてセミコロンがある。

## 【0763】

従って、一つの実施例についてのピークリストは、

1 (強度 1) ; 2 (強度 2) ; . . . . . ; i (強度 i) ; . . . . . ; n (強度 n)

の形を取る。

50

## 【0764】

鋭いシグナルの強度は、cm単位でのNMRスペクトラムの印刷例におけるシグナルの高さと相関しており、シグナル強度の真の関係を示すものである。広いシグナルからは、いくつかのピーク若しくはそのシグナルの中央並びにそのスペクトラム中の最も強いシグナルと比較したそれらの相対強度を示すことができる。

## 【0765】

$^1\text{H}$ スペクトラムについての化学シフトの較正を行うため、本発明者らは、テトラメチルシラン及び/又は特にDMSO中で測定されるスペクトラムの場合には使用される溶媒の化学シフトを用いている。従って、NMRピークリストにおいては、テトラメチルシランピークが現れている可能性があるが、必ずしもそうではない。

10

## 【0766】

$^1\text{H}$ -NMRピークリストは、旧来の $^1\text{H}$ -NMR印刷と同様であることから、通常は、旧来のNMR解釈で列記される全てのピークを示す。

## 【0767】

さらに、それらは旧来の $^1\text{H}$ -NMR印刷のように、溶媒、標的化合物の立体異性体（やはり、本発明の目的である。）及び/又は不純物のピークのシグナルを示すことができる。

## 【0768】

溶媒及び/又は水の 範囲で化合物シグナルを示すために、溶媒の通常のピーク、例えばDMSO-D<sub>6</sub>中のDMSOのピーク及び水のピークが本発明者らの $^1\text{H}$ -NMRピークリストでは示されており、通常は、概して高強度を有する。

20

## 【0769】

標的化合物の立体異性体のピーク及び/又は不純物のピークは、通常は概して、標的化合物のピークより低い強度を有する（例えば、純度>90%）。

## 【0770】

そのような立体異性体及び/又は不純物は、特定の製造方法に代表的なものであり得る。従って、それらのピークは、「副生成物フィンガープリント」を介して本発明者らの製造方法の再現性を確認する上で役立つ。

## 【0771】

公知の方法（Mestrec、ACDシミュレーションで、さらに経験的に評価される期待値で）で標的化合物のピークを計算する専門家であれば、必要に応じて適宜に別の強度フィルターを用いて標的化合物のピークを分離することができる。この分離は、旧来の $^1\text{H}$ -NMR解釈での関連するピーク選択と同様であると考えられる。

30

## 【0772】

ピークリスト付きのNMRデータのさらなる詳細が、刊行物the Research Disclosure Database Number 564025の「Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications」にある。

40

50















95(1.0,4);1.936(0.6);1.911(0.4);1.896(0.5);1.876(0.6);1.870(0.5);1.852(0.6);1.843(0.7);1.826(1.0);0.000(1.2)
[実施例 62: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.525(1.9);9.520(2.2);9.038(1.0);9.018(1.0);8.924(2.1);8.918(2.4);7.635(0.9);7.625(0.8);7.618(0.8);7.613(1.0);7.472(3.7);7.460(2.7);7.448(1.2);7.340(0.9);7.322(1.2);7.308(0.8);7.291(1.4);7.268(0.6);7.250(1.2);7.232(1.4);7.214(0.9);7.196(0.3);5.592(0.8);5.572(0.8);4.490(0.9);3.901(1.6);3.397(4.2);3.384(6.1);3.359(198.8);3.350(181.7);3.176(0.4);3.163(0.4);3.052(0.3);3.037(0.4);3.028(0.4);3.019(0.5);3.012(0.5);2.998(0.5);2.990(0.5);2.884(0.7);2.880(0.5);2.677(0.5);2.672(0.7);2.668(0.6);2.556(0.4);2.536(0.8);2.526(2.2);2.512(42.2);2.508(89.4);2.503(120.8);2.499(88.2);2.495(44.4);2.368(11.5);2.335(0.5);2.330(0.7);2.326(0.5);2.017(0.6);1.997(0.6);1.965(0.5);0.000(0.5)
[実施例 64: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.470(1.3);9.150(1.4);8.697(4.0);7.926(1.7);7.633(1.7);7.629(3.4);7.624(2.1);7.387(1.0);7.379(1.1);7.365(1.4);7.228(0.4);7.211(2.3);7.203(2.6);7.194(2.7);7.190(2.1);7.176(0.6);7.139(1.7);7.125(1.1);7.116(1.0);5.227(0.4);5.213(0.8);5.194(0.8);3.925(0.4);3.900(1.6);3.890(1.4);3.872(0.9);3.855(0.3);3.689(0.3);3.681(0.3);3.609(0.5);3.446(514.0);3.439(415.0);3.435(379.4);3.429(395.7);3.424(381.1);3.417(467.6);3.413(445.5);3.231(0.6);3.179(0.5);3.166(0.5);3.141(0.4);3.072(0.3);2.817(0.7);2.771(1.7);2.746(0.8);2.682(0.8);2.678(1.1);2.673(0.9);2.547(0.3);2.531(2.3);2.517(65.0);2.508(183.6);2.504(132.1);2.499(62.7);2.339(0.8);2.335(1.1);2.330(0.8);2.087(0.4);2.064(0.5);2.052(0.7);2.036(0.6);1.939(0.5);1.913(0.7);1.891(0.8);1.869(0.8);1.864(0.8);1.837(0.9);1.820(1.1);1.794(0.5);1.555(6.8);1.538(7.2);1.530(7.5);1.513(6.7);1.236(0.8);0.000(1.0)
[実施例 65: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.064(2.9);9.043(0.6);8.808(2.5);8.292(3.7);8.288(3.2);7.471(0.9);7.467(1.7);7.462(0.9);7.413(0.4);7.402(0.6);7.393(0.5);7.298(0.5);7.285(0.7);7.272(0.3);7.259(1.2);7.247(0.9);7.237(0.8);5.546(0.5);5.546(0.6);3.901(1.6);3.469(0.3);3.346(286.0);3.337(711.9);3.176(0.4);3.163(0.4);2.935(6.6);2.903(0.4);2.883(0.4);2.676(0.9);2.672(1.2);2.667(0.9);2.566(0.4);2.555(0.5);2.546(0.6);2.525(3.8);2.512(78.2);2.507(161.4);2.503(214.0);2.498(154.1);2.494(174.6);2.334(0.9);1.984(0.4);0.000(1.8)
[実施例 66: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.107(1.1);9.087(1.1);8.822(4.8);7.951(7.2);7.946(7.9);7.646(2.0);7.641(3.8);7.636(2.1);7.405(0.9);7.393(1.2);7.385(1.1);7.306(0.5);7.298(0.9);7.285(1.6);7.271(0.7);7.258(2.2);7.254(2.7);7.246(2.3);7.237(1.8);7.220(0.4);5.577(0.4);5.558(1.2);5.539(1.2);5.519(0.4);3.901(1.6);3.559(193.6);3.344(188.8);3.176(0.5);3.163(0.5);3.040(0.4);3.032(0.4);3.017(0.5);3.009(0.5);3.000(0.7);2.992(0.8);2.978(0.8);2.969(0.7);2.922(0.7);2.905(14.6);2.882(0.9);2.862(0.6);2.842(0.4);2.677(0.8);2.673(1.0);2.668(0.8);2.580(0.4);2.571(0.5);2.561(0.8);2.552(1.0);2.540(1.2);2.526(3.1);2.512(64.8);2.508(133.2);2.503(177.2);2.499(127.3);2.495(60.8);2.338(0.7);2.330(1.0);1.985(0.8);1.975(0.3);1.965(0.8);1.954(0.7);1.944(0.4);1.934(0.7);1.234(0.3);0.000(1.7)
[実施例 67: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.645(2.5);9.640(2.7);9.159(0.3);9.154(2.9);9.127(1.4);9.107(1.4);7.938(7.1);7.934(7.1);7.660(1.9);7.656(3.4);7.651(1.8);7.352(1.2);7.334(1.7);7.317(1.0);7.299(1.9);7.279(0.8);7.261(1.6);7.246(2.3);7.237(1.8);7.220(0.4);5.577(0.4);5.558(1.2);5.539(1.2);5.519(0.4);3.901(1.6);3.559(193.6);3.344(188.8);3.176(0.5);3.163(0.5);3.040(0.4);3.032(0.4);3.017(0.5);3.009(0.5);3.000(0.7);2.992(0.8);2.978(0.8);2.969(0.7);2.922(0.7);2.905(14.6);2.882(0.9);2.862(0.6);2.842(0.4);2.677(0.8);2.673(1.0);2.668(0.8);2.580(0.4);2.571(0.5);2.561(0.8);2.552(1.0);2.540(1.2);2.526(3.1);2.512(64.8);2.508(133.2);2.503(177.2);2.499(127.3);2.495(60.8);2.338(0.7);2.330(1.0);1.985(0.8);1.975(0.3);1.965(0.8);1.954(0.7);1.944(0.4);1.934(0.7);1.234(0.3);0.000(1.7)
[実施例 68: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.105(1.4);9.085(1.5);8.792(5.9);7.948(7.9);7.943(8.5);7.643(2.2);7.638(4.1);7.633(2.3);7.369(1.1);7.358(1.3);7.347(1.5);7.208(2.9);7.200(2.2);7.193(2.4);7.186(3.6);7.141(7.7);7.133(1.3);7.122(0.9);5.264(0.4);5.247(0.9);5.231(0.9);3.901(1.6);3.367(193.1);3.362(205.8);3.354(210.0);3.347(238.1);3.176(0.4);3.164(0.4);2.885(16.0);2.829(0.3);2.804(0.6);2.786(1.7);2.771(1.8);2.755(0.8);2.728(0.3);2.673(1.0);2.508(139.2);2.503(177.2);2.499(127.0);2.335(0.8);2.330(1.0);2.059(0.8);1.959(0.5);1.929(0.7);1.834(1.0);0.000(1.4)
[実施例 69: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.104(1.7);9.083(1.7);8.770(5.5);8.226(3.0);8.201(1.7);8.183(1.8);7.803(0.7);7.783(2.1);7.764(3.2);7.759(3.0);7.739(0.8);7.372(1.1);7.361(1.4);7.350(1.6);7.209(3.2);7.198(2.3);7.193(2.6);7.186(4.1);7.175(0.8);7.144(2.1);7.133(1.5);7.121(1.1);5.264(0.4);5.247(0.9);5.232(0.9);5.216(0.4);3.361(314.7);3.346(277.4);3.212(0.4);3.176(0.8);3.164(0.8);3.005(0.3);2.897(16.0);2.829(0.4);2.804(0.6);2.786(1.8);2.771(2.1);2.754(1.3);2.729(0.6);2.688(1.0);2.677(1.1);2.673(1.4);2.668(1.1);2.526(3.2);2.513(79.6);2.508(169.7);2.504(230.1);2.499(168.2);2.495(62.3);2.335(0.9);2.330(1.3);2.326(1.0);2.059(0.8);1.961(0.6);1.946(0.6);1.932(0.8);1.885(0.8);1.861(0.8);1.854(0.8);1.835(1.1);1.235(0.6);0.988(0.5);0.000(1.3)
[実施例 70: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.162(1.7);9.142(1.7);8.716(5.1);8.204(3.4);8.181(1.8);8.163(1.9);7.805(0.7);7.786(2.2);7.767(4.1);7.744(0.9);7.417(1.2);7.405(1.7);7.396(1.6);7.308(0.7);7.298(1.3);7.286(2.4);7.277(1.5);7.263(4.8);7.259(3.1);7.253(2.9);7.243(3.1);7.209(0.6);7.187(0.4);5.561(0.6);5.542(1.6);5.502(0.6);3.958(1.0);3.923(1.1);3.907(15.2);3.882(344.4);3.360(325.8);3.183(0.8);3.170(0.7);3.036(0.6);3.027(0.6);3.014(0.7);2.968(1.0);2.988(1.1);2.975(1.1);2.968(1.0);2.923(0.8);2.902(1.0);2.861(1.0);2.862(0.9);2.843(0.5);2.679(1.3);2.590(0.6);2.581(0.7);2.571(1.1);2.561(1.4);2.550(1.6);2.514(167.6);2.510(219.2);2.506(162.4);2.337(1.2);1.980(0.4);1.959(1.1);1.948(0.5);1.938(1.1);1.927(1.0);1.917(0.5);1.907(0.9);1.885(0.4);1.873(0.8);1.555(16.0);1.538(8.2);1.241(0.3);0.006(0.4)
[実施例 71: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.104(1.3);9.084(1.3);8.801(5.5);8.230(2.9);8.204(1.6);8.185(1.6);7.804(0.7);7.786(2.1);7.767(4.1);7.744(0.9);7.417(1.2);7.405(1.7);7.396(1.6);7.308(0.7);7.298(1.3);7.286(2.4);7.277(1.5);7.263(4.8);7.259(3.1);7.253(2.9);7.243(3.1);7.209(0.6);7.187(0.4);5.561(0.6);5.542(1.6);5.502(0.6);3.958(1.0);3.923(1.1);3.907(15.2);3.882(344.4);3.360(325.8);3.183(0.8);3.170(0.7);3.036(0.6);3.027(0.6);3.014(0.7);2.968(1.0);2.988(1.1);2.975(1.1);2.968(1.0);2.923(0.8);2.902(1.0);2.861(1.0);2.862(0.9);2.843(0.5);2.679(1.3);2.590(0.6);2.581(0.7);2.571(1.1);2.561(1.4);2.550(1.6);2.514(167.6);2.510(219.2);2.506(162.4);2.337(1.2);1.980(0.4);1.959(1.1);1.948(0.5);1.938(1.1);1.927(1.0);1.917(0.5);1.907(0.9);1.885(0.4);1.873(0.8);1.555(16.0);1.538(8.2);1.241(0.3);0.006(0.4)
[実施例 72: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.150(1.3);9.129(1.3);9.002(0.3);8.676(6.2);8.668(0.5);8.198(2.5);8.174(4.3);8.156(1.3);7.950(0.5);7.776(1.6);7.758(2.9);7.755(2.8);7.735(0.5);7.392(1.0);7.384(1.1);7.369(1.3);7.227(0.4);7.214(1.5);7.210(2.2);7.201(2.4);7.192(2.6);7.187(1.8);7.175(0.5);7.169(0.3);7.137(1.5);7.122(1.0);7.114(0.8);5.232(0.4);5.217(0.7);5.199(0.7);3.947(0.4);3.929(0.9);3.911(1.3);3.901(16.0);3.894(1.0);3.877(0.4);3.348(188.3);3.338(179.6);3.163(0.3);2.775(1.5);2.760(1.5);2.745(0.7);2.677(0.7);2.670(0.7);2.668(0.5);2.525(2.7);2.512(57.7);2.508(118.5);2.503(157.4);2.499(113.2);2.494(54.1);2.334(0.6);2.325(0.8);2.325(0.6);2.064(0.5);2.052(0.6);2.042(0.5);2.034(0.5);1.940(0.4);1.930(0.4);1.914(0.6);1.892(0.7);1.872(0.8);1.849(0.6);1.840(0.8);1.823(1.0);1.797(0.4);1.567(6.7);1.557(7.0);1.543(7.2);1.525(6.4);0.000(1.4)

10

20

30

40

50













1.3);1.588(7.3);1.570(7.7);1.561(7.8);1.543(7.2);1.398(6.9);0.000(1.4)
【実施例 110: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.066(2.1);9.045(2.2);8.428(10.1);8.316(9.9);7.565(0.9);7.523(1.1);7.546(1.8);7.542(2.4);7.461(0.5);7.460(0.5);7.454(1.2);7.436(1.5);7.431(0.9);7.418(0.8);7.357(1.7);7.333(4.2);7.313(3.9);7.297(1.2);7.294(1.1);7.152(4.7);7.001(10.3);6.574(0.4);6.189(0.5);5.174(1.0);5.157(1.1);5.139(0.5);3.977(0.4);3.959(2.2);3.941(1.7);3.924(1.3);3.906(0.5);3.327(4.30);2.725(0.9);2.697(2.2);2.680(1.5);2.676(2.0);2.671(2.6);2.667(2.0);2.541(1.0);2.524(5.7);2.520(18.2);2.506(251.2);2.502(340.8);2.497(258.7);2.493(132.0);2.496(12.7);2.433(13.2);2.333(1.7);2.329(2.3);2.324(1.8);2.288(16.0);2.065(0.4);2.051(0.6);2.042(0.6);2.021(1.0);2.007(0.5);1.919(0.6);1.904(0.7);1.893(0.8);1.875(0.8);1.840(0.4);1.818(0.8);1.795(1.3);1.787(1.4);1.770(1.3);1.599(9.3);1.582(9.4);1.571(9.6);1.553(9.2);1.398(5.1);0.000(4.1)
【実施例 111: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.064(1.6);9.043(1.7);8.390(7.7);6.201(1.0);7.618(1.7);6.101(1.6);7.601(1.4);7.596(1.3);7.589(0.6);7.459(2.1);7.450(6.4);7.439(4.4);7.426(1.5);7.146(3.0);6.998(8.1);5.185(0.4);5.171(0.8);5.153(0.9);5.135(0.4);3.979(0.3);3.961(0.9);3.943(1.2);3.926(0.9);3.908(0.4);3.328(8.7);2.722(0.7);2.705(1.7);2.693(1.8);2.676(1.0);2.671(0.8);2.666(0.6);2.502(86.2);2.497(64.7);2.374(16.0);2.333(0.5);2.329(0.6);2.324(0.5);2.263(12.2);2.045(0.2);0.000(0.8);2.024(0.7);2.015(0.8);2.002(10.4);1.916(0.5);1.838(0.4);1.817(0.7);1.812(0.7);1.793(1.0);1.766(1.1);1.769(1.1);1.732(0.3);1.604(7.0);1.588(7.2);1.574(6.8);1.556(6.6);1.398(7.2);0.000(0.9)
【実施例 112: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.080(1.5);9.058(1.6);8.510(8.2);8.310(7.7);8.261(0.8);7.811(0.8);7.806(0.8);7.800(0.8);7.795(0.8);7.780(0.7);7.775(0.8);7.607(0.4);7.602(0.4);7.594(0.4);7.584(1.1);7.580(1.3);7.574(2.0);7.551(1.2);7.545(1.2);7.529(0.5);7.524(1.3);7.503(0.5);7.500(1.7);5.161(0.8);5.142(0.4);3.955(0.9);3.938(1.2);3.920(0.9);3.903(0.3);3.328(9.1);2.728(0.6);2.713(1.4);2.701(1.5);2.676(0.6);2.671(0.7);2.667(0.5);2.662(0.3);2.621(16.0);2.525(1.4);2.520(2.0);2.511(27.5);2.507(57.0);2.498(67.3);2.493(28.3);2.493(0.5);2.324(0.4);2.275(11.4);2.055(0.4);2.047(0.4);2.034(0.5);2.025(0.7);2.011(0.4);1.922(0.4);1.907(0.4);1.898(0.5);1.877(0.4);1.824(0.6);1.818(0.6);1.799(0.8);1.792(0.9);1.788(0.8);1.776(0.9);1.762(0.4);1.565(6.7);1.567(6.8);1.558(7.0);1.540(6.6);1.398(2.0);0.951(0.4);0.934(0.4);0.000(0.7)
【実施例 113: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.071(1.6);9.049(1.7);8.485(7.8);8.316(11.7);7.795(0.5);7.789(4.6);7.784(1.6);7.772(1.6);7.767(5.6);7.761(0.7);7.550(0.6);7.544(5.6);7.539(1.7);7.527(1.5);7.524(4.8);7.515(0.5);7.160(3.0);7.004(7.5);5.191(0.4);5.178(0.7);5.159(0.8);5.142(0.4);3.975(0.3);3.957(0.9);3.939(1.2);3.922(0.9);3.904(0.4);3.364(0.4);3.327(57.9);2.952(1.2);2.728(0.7);2.712(1.5);2.700(1.6);2.680(1.4);2.675(2.5);2.671(3.3);2.666(2.4);2.662(1.3);2.662(1.3);2.524(7.6);2.519(11.4);2.511(163.2);2.506(337.4);2.497(338.7);2.493(169.3);2.446(0.5);2.431(0.3);2.338(1.0);2.333(2.2);2.329(3.1);2.324(2.3);2.274(11.6);2.208(0.5);2.056(0.4);2.048(0.5);2.025(0.7);2.012(0.4);1.922(0.4);1.908(0.5);1.896(0.5);1.876(0.5);1.821(0.6);1.799(0.9);1.790(1.0);1.774(0.9);1.761(0.5);1.746(0.4);1.567(6.7);1.569(6.8);1.559(7.0);1.542(6.7);1.398(13.6);0.000(3.1)
【実施例 114: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.243(1.2);9.223(1.2);8.529(5.5);7.431(0.8);7.423(0.8);7.408(1.8);7.401(0.8);7.395(1.5);7.359(2.1);7.321(0.4);7.312(0.6);7.302(0.6);7.291(0.8);7.283(0.4);7.269(0.4);7.239(1.2);7.233(1.1);7.217(1.3);7.211(1.2);6.855(2.8);6.833(2.5);5.250(0.7);5.218(0.7);4.303(0.7);4.295(0.5);4.285(0.6);4.277(0.5);4.259(0.5);4.251(0.6);4.239(0.5);4.231(0.8);4.223(0.3);3.964(0.7);3.947(1.0);3.929(0.7);3.332(25.2);2.525(0.4);2.512(8.6);2.508(17.6);2.503(23.3);2.498(17.2);2.494(8.6);2.460(6.8);2.457(6.9);2.229(0.3);2.215(0.4);2.207(0.4);2.202(0.3);2.194(0.5);2.181(0.3);2.065(0.4);2.058(0.5);2.048(0.4);2.040(0.4);2.031(0.3);1.588(5.2);1.570(5.8);1.568(5.9);1.547(5.1);1.397(16.0);0.000(1.0)
【実施例 115: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.102(2.6);9.081(2.7);8.460(12.9);8.317(0.6);7.428(2.0);7.418(1.5);7.412(1.9);7.403(4.6);7.391(3.0);7.388(2.9);7.382(2.0);7.347(2.4);7.316(0.9);7.306(1.4);7.297(1.4);7.286(1.7);7.278(1.0);7.275(1.0);7.264(0.8);7.256(0.5);7.224(0.4);7.219(0.7);7.206(2.5);7.201(4.0);7.193(4.1);7.184(4.5);7.179(3.3);7.167(0.9);7.161(0.5);7.130(2.6);7.116(1.6);7.108(1.4);5.226(0.6);5.211(1.1);5.193(1.3);5.176(0.6);3.964(1.5);3.929(2.7);3.911(1.6);3.893(0.6);3.328(21.1);3.328(21.1);2.785(1.1);2.768(2.7);2.754(2.7);2.740(1.1);2.711(0.4);2.676(1.2);2.671(1.7);2.667(1.2);2.524(0.6);2.520(6.1);2.511(87.9);2.507(182.0);2.502(243.4);2.497(181.9);2.493(91.8);2.453(15.4);2.450(16.0);2.333(1.2);2.329(1.7);2.324(1.2);2.205(0.8);2.060(0.7);2.039(1.0);2.031(1.1);2.017(0.8);1.941(0.8);1.930(0.7);1.915(1.0);1.896(0.8);1.877(0.8);1.856(1.1);1.851(1.0);1.825(1.6);1.809(1.9);1.789(0.8);1.765(0.5);1.584(11.6);1.567(11.9);1.558(12.2);1.540(11.5);1.398(2.6);0.000(6.8)
【実施例 116: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.088(1.9);9.077(1.9);8.495(8.7);8.317(0.4);7.430(1.7);7.422(1.2);7.416(1.5);7.407(2.9);7.399(1.3);7.394(2.6);7.372(2.0);7.365(1.6);7.320(0.6);7.310(1.0);7.300(1.1);7.296(1.2);7.287(1.8);7.283(1.7);7.273(2.2);7.263(1.4);7.252(4.6);7.245(2.6);7.238(2.3);7.230(2.9);6.574(0.3);5.529(1.6);5.509(1.6);5.490(0.5);3.987(0.4);3.969(1.1);3.952(1.5);3.934(1.1);3.916(0.4);3.328(197.2);3.020(0.4);3.012(0.5);2.998(0.5);2.980(0.8);2.972(0.9);2.959(0.9);2.950(0.8);2.907(0.6);2.887(1.4);2.867(1.0);2.847(0.7);2.827(0.4);2.676(0.8);2.671(1.1);2.667(0.8);2.570(0.5);2.561(0.5);2.550(1.0);2.541(1.1);2.530(1.5);2.524(3.1);2.511(60.7);2.507(122.5);2.502(162.1);2.498(119.6);2.493(59.5);2.457(10.9);2.454(11.2);2.338(0.8);2.329(1.1);2.324(0.8);1.963(0.4);1.942(1.0);1.931(0.4);1.921(1.0);1.910(1.0);1.900(0.4);1.890(0.9);1.584(6.3);1.567(16.0);1.549(6.2);1.398(6.6);0.951(1.1);0.934(1.1);0.000(4.4)
【実施例 117: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.216(1.4);9.196(1.4);8.545(6.3);8.317(0.4);7.834(1.7);7.839(2.8);7.834(1.7);7.703(1.4);7.526(1.5);7.506(2.9);7.486(1.6);7.384(1.4);7.381(1.3);7.364(1.1);7.360(1.1);7.359(1.0);7.350(1.4);7.332(1.5);7.204(0.7);7.200(0.7);7.182(1.5);7.165(1.0);7.161(0.9);6.953(1.0);6.951(1.1);6.932(1.8);6.916(0.8);6.816(1.9);6.814(1.9);6.796(1.8);5.260(0.4);5.246(0.9);5.212(0.4);4.307(0.3);4.288(0.8);4.279(0.7);4.272(0.9);4.262(0.8);4.258(0.8);4.250(0.8);4.237(0.7);4.229(1.0);4.209(0.4);3.972(0.6);3.955(1.2);3.937(0.9);3.330(25.9);2.675(1.0);2.671(1.3);2.667(1.0);2.625(14.4);2.524(3.3);2.511(73.7);2.506(147.8);2.502(194.6);2.498(143.0);2.493(70.9);2.333(1.0);2.329(1.3);2.324(1.0);2.228(0.4);2.214(0.6);2.205(0.6);2.193(0.6);2.180(0.4);2.078(0.4);2.069(0.6);2.062(0.7);2.051(0.5);2.046(0.5);2.035(0.4);2.028(0.4);1.573(6.8);1.557(7.0);1.533(6.3);1.398(16.0);0.000(6.6)
【実施例 118: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.214(1.5);9.194(1.6);8.503(7.7);7.899(0.6);7.783(4.6);7.778(1.7);7.661(1.7);7.616(1.5);7.550(1.0);7.544(5.6);7.539(1.9);7.527(1.7);7.522(4.8);7.516(0.6);7.346(1.5);7.327(1.6);7.202(0.7);7.199(0.7);7.181(1.5);7.164(1.0);7.160(1.0);6.953(1.1);6.950(1.2);6.934(1.8);6.931(1.9);6.916(0.9);6.816(2.0);6.814(2.1);6.796(1.9);6.793(1.9);5.261(0.5);5.247(0.9);5.227(0.9);5.213(0.4);4.306(0.4);4.299(0.3);4.287(0.9);4.279(0.8);4.271(0.9);4.257(0.9);4.249(0.9);4.236(0.8);4.229(1.1);4.208(0.8);3.983(0.3);3.968(0.9);3.948(1.3);3.931(0.9);3.913(0.3);3.331(45.4);2.607(16.0);2.525(0.6);2.520(0.6);2.520(0.6);2.520(0.6)

10

20

30

40

50









8)	3.937(2.6);3.919(1.9);3.902(0.7);3.330(357.2);2.811(0.4);2.786(1.3);2.769(3.1);2.756(3.2);2.740(1.4);2.713(0.4);2.680(0.9);2.676(1.8);2.671(2.5);2.667(1.9);2.662(2.0);2.652(6.2);2.521(137.0);2.507(291.2);2.502(414.7);2.498(286.5);2.466(0.6);2.338(0.9);2.334(1.8);2.329(2.5);2.325(1.9);2.076(0.6);2.061(0.8);2.053(0.9);2.040(1.3);2.031(1.2);2.017(1.0);1.957(0.4);1.942(0.9);1.932(0.9);1.916(1.2);1.892(1.0);1.881(1.0);1.862(1.1);1.830(1.7);1.813(2.3);1.790(0.9);1.766(0.6);1.567(14.0);1.570(14.7);1.562(15.7);1.544(14.0);0.008(0.4);0.000(15.3);-0.008(0.6)
実施例 147:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.124(1.8);9.103(1.8);8.526(6.7);8.318(0.4);7.427(2.2);7.415(1.9);7.411(3.9);7.408(4.1);7.395(4.6);7.392(3.2);7.377(1.5);7.347(3.2);7.328(3.5);7.308(1.4);7.296(0.7);2.885(1.2);2.742(2.0);2.741(3.7);2.54(4.6);2.232(2.5);5.520(5.5);5.512(1.6);5.512(1.6);5.492(0.5);3.979(1.1);3.961(1.5);3.926(0.4);3.332(173.5);3.023(0.4);3.014(0.4);3.001(0.5);2.992(0.5);2.984(0.8);2.975(0.9);2.963(0.8);2.909(0.6);2.888(1.4);2.868(1.0);2.849(0.7);2.828(0.4);2.676(0.7);2.672(1.0);2.667(0.8);2.571(0.5);2.562(0.9);2.543(1.1);2.531(1.4);2.520(5.0);2.511(55.0);2.507(123.4);2.503(148.4);2.498(107.4);2.494(53.5);2.334(0.7);2.329(0.9);2.325(0.7);1.968(0.4);1.947(1.0);1.937(0.5);1.927(1.0);1.916(1.0);1.905(0.4);1.895(0.9);1.888(6.3);1.570(16.0);1.553(6.2);0.000(5.6)
実施例 148:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.105(1.6);9.083(1.6);8.481(7.3);7.731(3.3);7.728(3.6);7.553(0.7);7.550(0.6);7.532(3.3);7.528(3.6);7.521(5.1);7.500(1.0);7.374(1.0);7.367(1.2);7.352(1.5);7.223(0.4);7.210(1.4);7.205(2.5);7.197(2.8);7.188(2.8);7.183(1.9);7.170(0.6);7.165(0.4);7.133(2.0);7.111(0.9);5.231(0.4);5.215(0.8);5.199(0.8);5.181(0.1);3.966(0.9);3.931(1.3);3.914(0.9);3.896(0.4);3.334(133.7);2.996(0.5);2.788(0.7);2.771(1.7);2.758(4.7);2.744(0.7);2.712(1.6);2.676(0.4);2.673(0.6);2.667(0.4);2.606(2.0);2.574(0.6);2.542(302.9);2.526(2.6);2.520(2.6);2.511(28.5);2.507(59.0);2.498(59.1);2.494(59.1);2.334(0.4);2.329(0.5);2.325(0.4);2.075(1.1);2.065(0.4);2.055(0.5);2.044(0.7);2.035(0.7);2.021(0.5);1.946(0.5);1.934(0.5);1.919(0.6);1.901(0.5);1.879(0.5);1.858(0.7);1.853(0.6);1.828(1.0);1.811(1.2);1.579(6.8);1.561(7.1);1.552(7.3);1.535(6.8);1.298(0.8);1.258(1.0);0.000(3.5)
実施例 149:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.191(1.8);9.171(1.9);8.785(0.4);8.763(0.2);8.318(0.7);7.985(2.7);7.980(3.0);7.975(2.9);7.896(2.7);7.420(1.0);7.408(1.2);7.399(1.2);7.396(0.5);7.296(1.0);7.283(1.7);7.274(1.1);7.416(1.1);7.404(1.5);7.394(1.5);7.305(0.7);7.294(1.2);7.282(2.2);7.274(1.3);7.262(4.6);7.256(2.3);7.249(2.3);7.240(2.6);7.230(0.3);5.567(0.5);5.548(1.6);5.528(1.6);5.508(0.5);4.020(0.5);3.997(0.4);3.979(1.1);3.961(1.6);3.944(1.2);3.926(0.4);3.569(0.8);3.331(101.7);3.031(0.4);3.022(0.5);3.009(0.5);3.000(0.5);2.991(0.8);2.983(0.9);2.969(0.9);2.961(0.6);2.921(0.6);2.880(1.4);2.861(0.7);2.840(0.4);2.876(0.5);2.672(0.7);2.667(0.5);2.593(0.4);2.584(0.4);2.573(0.8);2.563(0.9);2.552(0.9);2.541(1.1);2.532(1.1);2.525(1.9);2.512(40.0);2.508(83.3);2.503(111.1);2.498(81.9);2.494(41.0);2.334(0.5);2.330(0.7);2.325(0.6);1.990(2.2);1.977(0.4);1.956(1.0);1.945(0.5);1.936(1.0);1.924(1.0);1.915(0.5);1.904(0.9);1.883(0.3);1.585(8.3);1.567(16.0);1.550(8.2);1.530(0.5);1.513(0.8);1.496(0.4);1.398(6.3);1.193(0.6);1.176(1.2);1.158(0.6);0.008(1.2);0.000(0.40.8);-0.008(1.8)
実施例 150:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.214(1.5);9.193(1.6);8.822(6.9);8.318(0.7);7.985(2.7);7.980(3.0);7.975(2.9);7.896(2.7);7.420(1.0);7.408(1.2);7.399(1.2);7.396(0.5);7.296(1.0);7.283(1.7);7.274(1.1);7.263(3.4);7.256(2.0);7.250(1.8);7.240(2.0);5.568(0.4);5.549(1.3);5.529(1.3);5.509(0.4);4.007(0.3);3.990(0.9);3.972(1.3);3.954(1.0);3.937(0.4);3.588(2.2);3.331(232.5);3.023(0.4);3.010(0.4);3.001(0.4);2.992(0.7);2.983(0.7);2.970(0.7);2.962(0.7);2.922(0.5);2.901(1.2);2.887(0.6);2.861(0.6);2.841(0.3);2.676(1.1);2.671(1.5);2.667(1.2);2.593(0.4);2.584(0.4);2.573(0.7);2.563(0.9);2.553(0.9);2.542(1.2);2.525(4.1);2.507(177.3);2.502(232.9);2.498(172.2);2.334(1.1);2.329(1.5);2.325(1.1);1.989(0.6);1.956(0.8);1.946(0.4);1.936(0.8);1.925(0.8);1.915(0.4);1.905(0.7);1.584(6.7);1.566(12.6);1.549(6.5);1.398(16.0);0.146(0.4);0.008(2.6);0.000(81.2);-0.008(3.6);0.150(0.4)
実施例 151:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.094(1.0);9.074(1.1);8.543(5.2);7.954(1.6);7.911(0.8);7.891(1.0);7.650(0.6);7.631(1.4);7.611(0.8);7.523(1.1);7.504(0.8);7.401(0.6);7.391(0.8);7.389(0.8);7.380(0.8);7.297(0.4);7.285(0.7);7.275(1.2);7.265(0.9);7.255(2.8);7.248(2.5);7.241(1.6);7.233(1.5);7.108(1.8);6.968(0.9);5.539(0.9);5.519(0.9);3.996(0.6);3.979(0.9);3.961(0.6);3.332(9.0);2.985(0.5);2.977(0.5);2.963(0.4);2.912(0.4);2.891(0.8);2.871(0.6);2.851(0.4);2.630(10.9);2.557(0.4);2.548(0.5);2.537(0.5);2.525(2.0);2.512(7.5);2.507(15.5);2.501(7.5);2.494(7.1);1.989(0.9);1.949(0.6);1.929(0.6);1.918(0.5);1.897(0.5);1.584(4.7);1.571(9.0);1.553(4.6);1.397(16.0);1.175(0.5);0.008(1.3);0.000(65.2);-0.009(1.2)
実施例 152:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.228(1.0);9.208(1.0);8.599(4.4);8.174(4.8);8.172(5.1);7.542(1.2);7.538(2.3);7.533(1.2);7.353(0.9);7.334(1.0);7.204(0.5);7.201(0.5);7.183(0.9);7.166(0.6);7.162(0.6);6.953(0.7);6.951(0.7);6.932(1.2);6.916(0.6);6.913(0.6);6.817(1.3);6.815(1.3);6.797(1.2);6.795(1.2);5.244(0.6);5.225(0.6);4.289(0.5);4.280(0.5);4.272(0.6);4.264(0.5);4.257(0.5);4.250(0.6);4.236(0.5);4.229(0.6);3.974(0.6);3.959(0.8);3.938(0.6);3.331(44.5);2.679(0.5);2.672(0.4);2.646(9.3);2.525(0.9);2.511(18.0);2.507(36.8);2.503(48.4);2.498(35.3);2.494(17.5);2.215(0.4);2.206(0.4);2.193(0.4);2.089(0.4);1.571(4.2);1.553(4.5);1.547(4.7);1.530(4.0);1.397(16.0);0.008(2.5);0.000(69.7);-0.009(2.8)
実施例 153:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.218(0.7);9.198(0.7);8.538(3.0);7.955(1.1);7.906(0.5);7.887(0.6);7.647(0.4);7.628(0.9);7.608(0.5);7.521(0.7);7.502(0.5);7.355(0.6);7.336(0.7);7.245(0.5);7.200(0.3);7.182(0.7);7.165(0.4);7.161(0.4);7.105(1.1);6.965(0.6);6.954(0.5);6.935(0.8);6.933(0.8);6.917(0.4);6.817(0.9);6.815(0.9);6.797(0.8);6.795(0.8);5.249(0.4);5.230(0.4);4.289(0.4);4.280(0.4);4.262(0.5);4.253(0.4);4.240(0.3);4.233(0.5);3.989(0.4);3.971(0.5);3.954(0.4);3.333(8.3);2.629(6.4);2.511(4.9);2.507(9.8);2.503(12.8);2.498(9.8);1.989(0.8);1.584(2.9);1.567(3.2);1.560(3.2);1.543(2.8);1.397(16.0);1.175(0.4);0.008(0.8);0.000(20.7);-0.008(1.0)
実施例 154:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.231(1.1);9.211(1.1);8.440(5.1);7.643(1.1);7.640(2.9);7.621(3.1);7.619(3.4);7.516(1.8);7.495(1.7);7.475(1.0);7.334(1.0);7.315(1.1);7.192(0.5);7.188(0.5);7.171(1.0);7.153(0.7);7.149(0.7);6.935(0.8);6.919(1.2);6.917(1.3);6.901(0.6);6.898(0.6);6.805(1.4);6.803(1.4);6.785(1.3);6.783(1.3);5.232(0.7);5.213(0.7);4.277(0.6);4.268(0.5);4.241(0.5);4.234(0.6);4.220(0.5);4.213(0.7);3.962(0.6);3.945(0.9);3.927(0.6);3.315(32.7);2.510(16.9);2.506(33.5);2.501(45.2);2.497(34.5);2.492(17.7);2.328(0.3);2.304(10.6);2.196(0.4);2.183(0.5);2.061(0.4);2.054(0.5);2.039(0.3);1.593(4.6);1.575(4.8);1.567(4.9);1.549(4.6);1.398(16.0);0.951(1.3);0.008(2.3);0.000(52.9);-0.008(2.3)
実施例 155:	<sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.208(1.8);9.186(1.9);8.789(6.8);8.781(1.2);8.686(3.3);8.679(3.5);8.652(3.1);7.958(1.4);7.947(1.0);7.933(1.0);7.928(1.3);7.922(1.0);7.414(1.2);7.403(1.6);7.393(1.7);7.395(1.7);7.283(2.3);7.274(1.4);7.263(5.0);7.256(2.9);7.249(2.6);7.241(1.4);7.230(0.4);5.568(0.5);5.549(1.6);5.529(1.6);5.509(0.6);3.993(0.5);3.975(1.2);3.958(1.6);3.940(1.1);3.922(0.3);3.340(179.0);0.000(17.9)

10

20

30

40

50











2.21(0.6);2.202(0.4);1.680(8.4);1.662(16.0);1.644(8.6);1.580(11.8);1.255(0.5);0.000(1.8)
[実施例 197: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.323(3.2);9.303(3.2);8.785(12.5);8.314(0.7);7.773(10.0);7.757(6.8);7.361(3.3);7.343(3.4);7.207(11.6);7.190(3.2);7.169(2.0);6.954(2.5);6.935(4.0);6.916(2.0);6.872(1.4);6.801(3.9);5.266(1.0);5.253(2.1);5.234(2.1);5.220(0.9);4.324(0.7);4.315(1.0);4.308(1.0);4.286(1.8);4.281(1.6);4.279(1.7);4.272(1.3);4.239(1.8);4.189(0.8);3.980(0.7);3.963(1.9);3.945(2.6);3.928(1.9);3.910(0.7);3.317(7.9);2.671(1.6);2.666(1.3);2.571(0.4);2.506(18.2);2.502(24.3);2.497(19.8);2.328(1.5);2.242(1.0);2.229(1.3);2.219(1.4);2.208(1.4);2.195(1.0);2.095(1.0);2.079(1.5);2.063(1.2);2.051(1.0);2.045(1.0);1.574(13.2);1.557(14.9);1.551(16.0);1.533(12.8);1.398(1.4);0.146(0.8);0.033(0.5);0.008(1.0);0.000(19.8);-0.028(0.4);-0.031(0.4);-0.150(0.9)]
[実施例 198: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.220(1.3);9.199(1.3);8.641(4.0);8.314(0.7);7.889(6.2);7.868(5.7);7.353(1.3);7.334(1.4);7.204(0.6);7.185(1.3);7.166(0.8);6.953(0.9);6.935(1.6);6.917(0.7);6.818(1.7);6.798(1.5);5.247(0.9);5.230(0.9);5.216(0.4);4.310(0.4);4.291(0.8);4.274(0.9);4.262(0.8);4.250(0.8);4.230(0.9);4.073(0.4);4.057(0.8);4.040(1.1);4.023(0.9);4.006(0.3);3.909(0.7);3.891(0.9);3.874(0.7);3.317(18.6);2.671(1.6);2.666(1.3);2.505(36.4);2.501(40.6);2.394(0.3);2.328(2.6);2.230(0.5);2.220(0.6);2.212(0.6);2.199(0.7);2.067(0.7);2.057(0.6);2.038(0.5);1.590(4.7);1.572(5.9);1.566(6.7);1.548(4.6);1.480(10.9);1.463(10.8);1.398(16.0);0.000(52.2)]
[実施例 199: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.099(1.8);9.078(1.8);8.648(5.8);8.314(0.6);7.892(7.0);7.887(7.0);7.522(2.4);7.547(3.4);7.399(1.2);7.388(1.6);7.378(1.4);7.278(2.1);7.257(3.9);7.250(2.9);7.235(2.1);5.535(0.5);5.535(1.5);5.516(1.5);5.496(0.5);4.075(0.5);4.059(1.2);4.042(1.6);4.025(1.2);4.009(0.5);3.940(0.4);3.922(1.0);3.904(1.4);3.887(1.0);3.870(0.4);3.317(17.9);3.317(19.3);3.019(0.5);2.988(0.9);2.980(0.9);2.965(0.9);2.916(0.6);2.895(1.3);2.874(1.0);2.855(0.7);2.835(0.4);2.670(2.6);2.505(35.1);2.497(39.4);2.328(2.6);1.949(0.9);1.929(0.9);1.918(0.9);1.897(0.8);1.594(6.8);1.576(12.4);1.558(6.6);1.482(16.0);1.465(15.6);1.398(0.8);0.000(68.8)]
[実施例 200: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.221(1.6);9.201(1.7);8.639(4.9);8.314(0.4);7.912(6.2);7.909(5.8);7.543(2.8);7.354(1.6);7.334(1.6);7.204(0.8);7.185(1.1);7.166(1.0);6.953(1.2);6.934(2.0);6.916(0.9);6.818(2.2);6.797(2.0);5.263(0.5);5.247(1.1);5.229(1.1);5.215(0.5);4.309(0.4);4.291(1.0);4.281(0.9);4.274(1.0);4.260(1.0);4.252(1.0);4.231(1.1);4.211(0.4);3.931(0.3);3.914(0.9);3.896(1.2);3.879(0.9);3.862(0.4);3.357(1.2);3.339(3.9);3.317(8.2);2.671(1.4);2.501(21.8);2.328(1.4);2.233(0.5);2.219(0.7);2.198(0.8);2.187(0.6);2.066(0.6);2.052(0.6);2.032(0.5);1.589(6.0);1.570(7.4);1.566(7.4);1.547(5.9);1.458(3.6);1.438(7.3);1.420(3.7);1.398(16.0);0.000(28.8)]
[実施例 201: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.098(2.1);9.078(2.1);8.648(6.8);8.313(1.3);7.915(8.8);7.911(9.3);7.550(2.4);7.545(2.4);7.399(1.3);7.388(1.8);7.378(1.7);2.991(0.8);7.288(1.5);7.277(2.5);7.267(1.6);7.257(4.9);7.250(3.1);7.244(2.8);7.235(2.6);5.555(0.6);5.535(1.8);5.515(1.8);5.495(0.6);3.944(0.5);3.929(1.3);3.909(1.7);3.892(1.3);3.874(0.5);3.359(1.9);3.341(6.1);3.317(21.9);3.028(0.5);3.019(0.5);3.006(0.6);2.997(0.7);2.988(1.0);2.968(1.0);2.958(1.0);2.915(0.7);2.895(1.6);2.874(1.2);2.855(0.5);2.835(0.5);2.670(3.5);2.580(0.8);2.572(0.5);2.561(1.6);2.506(40.8);2.497(40.7);2.497(40.7);1.950(1.1);1.939(0.5);1.928(1.1);1.918(1.1);1.909(0.5);1.898(0.9);1.876(0.4);1.592(8.5);1.575(16.0);1.440(11.5);1.422(5.4);1.398(1.5);0.147(0.3);0.007(4.1);0.000(68.4);-0.150(0.3)]
[実施例 202: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.226(0.8);9.206(0.8);8.641(2.9);9.313(1.7);9.296(3.4);7.549(1.0);7.544(1.7);7.540(1.0);7.352(0.8);7.335(0.9);7.202(0.4);7.185(0.8);7.167(0.5);7.164(0.5);6.953(0.6);6.934(1.0);6.915(0.5);6.817(1.1);6.797(0.9);5.248(0.5);5.229(0.5);4.290(0.5);4.281(0.5);4.274(0.5);4.261(0.5);4.253(0.5);4.232(0.6);3.927(0.4);3.910(0.6);3.892(0.5);3.317(28.3);2.671(1.0);2.505(6.4);1.2.501(18.1);2.498(65.2);2.328(0.5);2.219(0.4);2.197(0.4);2.073(0.3);2.067(0.4);1.590(3.2);1.572(3.8);1.567(3.9);1.549(3.2);1.464(0.3);1.398(16.0);0.000(4.7)]
[実施例 203: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.104(1.5);9.084(1.6);8.647(6.5);8.314(0.7);7.933(6.8);7.928(7.0);7.551(2.0);7.546(3.5);7.542(1.9);7.400(1.0);7.389(1.3);7.379(1.3);7.299(0.6);7.289(1.1);7.278(1.8);7.268(1.2);7.257(3.7);7.250(2.3);7.244(2.1);7.235(2.0);5.566(0.5);5.536(1.3);5.516(1.3);5.497(0.4);3.957(0.4);3.939(0.9);3.922(1.3);3.904(1.3);3.887(0.4);3.316(7.8);3.027(0.4);3.020(0.4);3.007(0.4);2.998(0.5);2.988(0.7);2.980(0.8);2.967(0.8);2.959(0.7);2.915(0.6);2.895(1.2);2.874(0.9);2.855(0.6);2.834(0.4);2.737(16.0);2.675(1.7);2.666(1.7);2.666(1.3);2.580(0.5);2.572(0.6);2.561(1.0);2.552(1.1);2.540(1.4);2.506(19.7);2.501(25.5);2.497(19.1);2.332(1.2);2.328(1.6);2.324(1.2);1.951(0.8);1.940(0.4);1.930(0.8);1.919(0.8);1.908(0.4);1.898(0.7);1.594(6.6);1.576(12.4);1.558(6.5);1.482(0.6);1.465(0.6);1.398(6.5);0.000(18.7)]
[実施例 204: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.201(1.4);9.181(1.5);8.544(5.3);7.979(2.8);7.737(1.5);7.717(1.7);7.516(1.0);7.496(1.8);7.440(2.3);7.420(0.9);7.351(1.4);7.332(1.6);7.202(0.7);7.181(1.5);7.163(1.0);6.952(1.1);6.933(1.9);6.914(0.9);6.815(2.0);6.795(1.8);5.260(0.4);5.246(0.9);5.227(0.9);5.213(0.4);4.307(0.3);4.287(0.8);4.279(0.8);4.261(1.1);4.252(0.9);4.239(0.8);4.231(1.0);4.210(0.3);3.977(0.8);3.959(1.1);3.942(0.8);3.313(28.9);2.670(0.6);2.619(1.2);2.505(6.7);2.501(8.4);2.497(6.5);2.328(0.6);2.228(0.4);2.215(0.6);2.205(0.6);2.193(0.6);2.181(0.4);2.080(0.4);2.072(0.6);2.064(0.7);2.054(0.5);2.047(0.5);2.037(0.4);2.029(0.4);1.575(5.7);1.557(6.6);1.552(6.6);1.534(5.6);1.398(16.0);0.971(0.4);0.954(0.5);0.000(25.9)]
[実施例 205: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.082(1.2);9.062(1.2);8.557(3.6);7.980(2.4);7.741(1.3);7.722(1.5);7.518(0.9);7.499(1.7);7.462(1.3);7.443(1.8);7.423(0.7);7.397(0.8);7.387(1.2);7.377(1.2);7.371(1.0);7.285(1.0);7.275(1.5);7.265(1.0);7.255(2.7);7.247(2.0);7.234(1.4);5.554(0.4);5.535(1.1);5.516(1.1);5.496(0.4);3.984(0.7);3.967(0.9);3.949(0.7);3.317(23.2);3.018(0.3);3.004(0.3);2.995(0.4);2.987(0.6);2.978(0.6);2.964(0.6);2.956(0.6);2.912(0.4);2.891(0.9);2.871(0.7);2.852(0.5);2.672(0.6);2.622(0.9);2.567(0.4);2.556(0.6);2.546(0.8);2.502(8.1);2.328(0.6);1.948(0.6);1.937(0.7);1.917(0.6);1.896(0.6);1.579(4.8);1.562(9.3);1.544(4.8);1.398(16.0);0.000(41.6);0.000(42.2)]
[実施例 206: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.201(1.9);9.181(2.0);8.504(7.2);7.724(3.2);7.702(7.4);7.670(7.3);7.649(3.2);7.347(1.9);7.328(2.1);7.200(0.9);7.197(0.9);7.180(2.0);7.162(1.2);7.159(1.1);6.951(1.4);6.932(2.4);6.914(1.1);6.815(2.6);6.794(2.3);5.263(0.5);5.248(1.2);5.230(1.2);5.215(0.5);4.314(0.3);4.306(0.4);4.290(0.4);4.287(1.1);4.278(1.0);4.270(1.2);4.260(1.4);4.251(1.2);4.238(1.0);4.231(1.3);4.210(0.5);4.203(0.4);3.987(0.4);3.970(1.1);3.952(1.5);3.935(1.1);3.917(0.4);3.316(7.1);2.605(16.0);2.506(16.0);2.502(20.6);2.497(16.1);2.236(0.4);2.228(0.5);2.215(0.7);2.206(0.8);2.194(0.8);2.181(0.6);2.173(0.4);2.088(0.4);2.081(0.5);2.073(0.8);2.066(0.9);2.056(0.6);2.049(0.7);2.039(0.6);2.031(0.5);2.023(0.4);1.576(7.5);1.558(8.5);1.552(8.7);1.534(7.5);1.397(7.1);0.000(13.3)]
[実施例 207: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.076(1.8);9.055(1.9);8.508(7.0);7.727(3.1);7.706(7.2);7.674(7.2);7.652(3.2);7.390(1.1);7.378(1.5);7.295(0.7);7.284(1.2);7.273(2.0);7.263(1.5);7.253(4.3);7.247(2.0);7.242(2.0);7.237(2.0);7.232(2.0);7.227(2.0);7.222(2.0);7.217(2.0);7.212(2.0);7.207(2.0);7.202(2.0);7.197(2.0);7.192(2.0);7.187(2.0);7.182(2.0);7.177(2.0);7.172(2.0);7.167(2.0);7.162(2.0);7.157(2.0);7.152(2.0);7.147(2.0);7.142(2.0);7.137(2.0);7.132(2.0);7.127(2.0);7.122(2.0);7.117(2.0);7.112(2.0);7.107(2.0);7.102(2.0);7.097(2.0);7.092(2.0);7.087(2.0);7.082(2.0);7.077(2.0);7.072(2.0);7.067(2.0);7.062(2.0);7.057(2.0);7.052(2.0);7.047(2.0);7.042(2.0);7.037(2.0);7.032(2.0);7.027(2.0);7.022(2.0);7.017(2.0);7.012(2.0);7.007(2.0);7.002(2.0);6.997(2.0);6.992(2.0);6.987(2.0);6.982(2.0);6.977(2.0);6.972(2.0);6.967(2.0);6.962(2.0);6.957(2.0);6.952(2.0);6.947(2.0);6.942(2.0);6.937(2.0);6.932(2.0);6.927(2.0);6.922(2.0);6.917(2.0);6.912(2.0);6.907(2.0);6.902(2.0);6.897(2.0);6.892(2.0);6.887(2.0);6.882(2.0);6.877(2.0);6.872(2.0);6.867(2.0);6.862(2.0);6.857(2.0);6.852(2.0);6.847(2.0);6.842(2.0);6.837(2.0);6.832(2.0);6.827(2.0);6.822(2.0);6.817(2.0);6.812(2.0);6.807(2.0);6.802(2.0);6.797(2.0);6.792(2.0);6.787(2.0);6.782(2.0);6.777(2.0);6.772(2.0);6.767(2.0);6.762(2.0);6.757(2.0);6.752(2.0);6.747(2.0);6.742(2.0);6.737(2.0);6.732(2.0);6.727(2.0);6.722(2.0);6.717(2.0);6.712(2.0);6.707(2.0);6.702(2.0);6.697(2.0);6.692(2.0);6.687(2.0);6.682(2.0);6.677(2.0);6.672(2.0);6.667(2.0);6.662(2.0);6.657(2.0);6.652(2.0);6.647(2.0);6.642(2.0);6.637(2.0);6.632(2.0);6.627(2.0);6.622(2.0);6.617(2.0);6.612(2.0);6.607(2.0);6.602(2.0);6.597(2.0);6.592(2.0);6.587(2.0);6.582(2.0);6.577(2.0);6.572(2.0);6.567(2.0);6.562(2.0);6.557(2.0);6.552(2.0);6.547(2.0);6.542(2.0);6.537(2.0);6.532(2.0);6.527(2.0);6.522(2.0);6.517(2.0);6.512(2.0);6.507(2.0);6.502(2.0);6.497(2.0);6.492(2.0);6.487(2.0);6.482(2.0);6.477(2.0);6.472(2.0);6.467(2.0);6.462(2.0);6.457(2.0);6.452(2.0);6.447(2.0);6.442(2.0);6.437(2.0);6.432(2.0);6.427(2.0);6.422(2.0);6.417(2.0);6.412(2.0);6.407(2.0);6.402(2.0);6.397(2.0);6.392(2.0);6.387(2.0);6.382(2.0);6.377(2.0);6.372(2.0);6.367(2.0);6.362(2.0);6.357(2.0);6.352(2.0);6.347(2.0);6.342(2.0);6.337(2.0);6.332(2.0);6.327(2.0);6.322(2.0);6.317(2.0);6.312(2.0);6.307(2.0);6.302(2.0);6.297(2.0);6.292(2.0);6.287(2.0);6.282(2.0);6.277(2.0);6.272(2.0);6.267(2.0);6.262(2.0);6.257(2.0);6.252(2.0);6.247(2.0);6.242(2.0);6.237(2.0);6.232(2.0);6.227(2.0);6.222(2.0);6.217(2.0);6.212(2.0);6.207(2.0);6.202(2.0);6.197(2.0);6.192(2.0);6.187(2.0);6.182(2.0);6.177(2.0);6.172(2.0);6.167(2.0);6.162(2.0);6.157(2.0);6.152(2.0);6.147(2.0);6.142(2.0);6.137(2.0);6.132(2.0);6.127(2.0);6.122(2.0);6.117(2.0);6.112(2.0);6.107(2.0);6.102(2.0);6.097(2.0);6.092(2.0);6.087(2.0);6.082(2.0);6.077(2.0);6.072(2.0);6.067(2.0);6.062(2.0);6.057(2.0);6.052(2.0);6.047(2.0);6.042(2.0);6.037(2.0);6.032(2.0);6.027(2.0);6.022(2.0);6.017(2.0);6.012(2.0);6.007(2.0);6.002(2.0);5.997(2.0);5.992(2.0);5.987(2.0);5.982(2.0);5.977(2.0);5.972(2.0);5.967(2.0);5.962(2.0);5.957(2.0);5.952(2.0);5.947(2.0);5.942(2.0);5.937(2.0);5.932(2.0);5.927(2.0);5.922(2.0);5.917(2.0);5.912(2.0);5.907(2.0);5.902(2.0);5.897(2.0);5.892(2.0);5.887(2.0);5.882(2.0);5.877(2.0);5.872(2.0);5.867(2.0);5.862(2.0);5.857(2.0);5.852(2.0);5.847(2.0);5.842(2.0);5.837(2.0);5.832(2.0);5.827(2.0);5.822(2.0);5.817(2.0);5.812(2.0);5.807(2.0);5.802(2.0);5.797(2.0);5.792(2.0);5.787(2.0);5.782(2.0);5.777(2.0);5.772(2.0);5.767(2.0);5.762(2.0);5.757(2.0);5.752(2.0);5.747(2.0);5.742(2.0);5.737(2.0);5.732(2.0);5.727(2.0);5.722(2.0);5.717(2.0);5.712(2.0);5.707(2.0);5.702(2.0);5.697(2.0);5.692(2.0);5.687(2.0);5.682(2.0);5.677(2.0);5.672(2.0);5.667(2.0);5.662(2.0);5.657(2.0);5.652(2.0);5.647(2.0);5.642(2.0);5.637(2.0);5.632(2.0);5.627(2.0);5.622(2.0);5.617(2.0);5.612(2.0);5.607(2.0);5.602(2.0);5.597(2.0);5.592(2.0);5.587(2.0);5.582(2.0);5.577(2.0);5.572(2.0);5.567(2.0);5.562(2.0);5.557(2.0);5.552(2.0);5.547(2.0);5.542(2.0);5.537(2.0);5.532(2.0);5.527(2.0);5.522(2.0);5.517(2.0);5.512(2.0);5.507(2.0);5.502(2.0);5.497(2.0);5.492(2.0);5.487(2.0);5.482(2.0);5.477(2.0);5.472(2.0);5.467(2.0);5.462(2.0);5.457(2.0);5.452(2.0);5.447(2.0);5.442(2.0);5.437(2.0);5.432(2.0);5.427(2.0);5.422(2.0);5.417(2.0);5.412(2.0);5.407(2.0);5.402(2.0);5.397(2.0);5.392(2.0);5.387(2.0);5.382(2.0);5.377(2.0);5.372(2.0);5.367(2.0);5.362(2.0);5.357(2.0);5.352(2.0);5.347(2.0);5.342(2.0);5.337(2.0);5.332(2.0);5.327(2.0);5.322(2.0);5.317(2.0);5.312(2.0);5.307(2.0);5.302(2.0);5.297(2.0);5.292(2.0);5.287(2.0);5.282(2.0);5.277(2.0);5.272(2.0);5.267(2.0);5.262(2.0);5.257(2.0);5.252(2.0);5.247(2.0);5.242(2.0);5.237(2.0);5.232(2.0);5.227(2.0);5.222(2.0);5.217(2.0);5.212(2.0);5.207(2.0);5.202(2.0);5.197(2.0);5.192(2.0);5.187(2.0);5.182(2.0);5.177(2.0);5.172(2.0);5.167(2.0);5.162(2.0);5.157(2.0);5.152(2.0);5.147(2.0);5.142(2.0);5.137(2.0);5.132(2.0);5.127(2.0);5.122(2.0);5.117(2.0);5.112(2.0);5.107(2.0);5.102(2.0);5.097(2.0);5.092(2.0);5.087(2.0);5.082(2.0);5.077(2.0);5.072(2.0);5.067(2.0);5.062(2.0);5.057(2.0);5.052(2.0);5.047(2.0);5.042(2.0);5.037(2.0);5.032(2.0);5.027(2.0);5.022(2.0);5.017(2.0);5.012(2.0);5.007(2.0);5.002(2.0);4.997(2.0);4.992(2.0);4.987(2.0);4.982(2.0);4.977(2.0);4.972(2.0);4.967(2.0);4.962(2.0);4.957(2.0);4.952(2.0);4.947(2.0);4.942(2.0);4.937(2.0);4.932(2.0);4.927(2.0);4.922(2.0);4.917(2.0);4.912(2.0);4.907(2.0);4.902(2.0);4.897(2.0);4.892(2.0);4.887(2.0);4.882(2.0);4.877(2.0);4.872(2.0);4.867(2.0);4.862(2.0);4.857(2.0);4.852(2.0);4.847(2.0);4.842(2.0);4.837(2.0);4.832(2.0);4.827(2.0);4.822(2.0);4.817(2.0);4.812(2.0);4.807(2.0);4.802(2.0);4.797(2.0);4.792(2.0);4.787(2.0);4.782(2.0);4.777(2.0);4.772(2.0);4.767(2.0);4.762(2.0);4.757(2.0);4.752(2.0);4.747(2.0);4.742(2.0);4.737(2.0);4.732(2.0);4.727(2.0);4.722(2.0);4.717(2.0);4.712(2.0);4.707(2.0);4.702(2.0);4.697(2.0);4.692(2.0);4.687(2.0);4.682(2.0);4.677(2.0);4.672(2.0);4.667(2.0);4.662(2.0);4.657(2.0);4.652(2.0);4.647(2.0);4.642(2.0);4.637(2.0);4.632(2.0);4.627(2.0);4.622(2.0);4.617(2.0);4.612(2.0);4.607(2.0);4.602(2.0);4.597(2.0);4.592(2.0);4.587(2.0);4.582(2.0);4.577(2.0);4.572(2.0);4.567(2.0);4.562(2.0);4.557(2.0);4.552



94(0.3);2.085(0.5);2.079(0.6);2.063(0.4);2.051(0.4);2.045(0.4);1.578(4.8);1.560(5.4);1.554(5.6);1.536(4.8);1.296(11.4);1.279(11.3);0.000(20.4)
[実施例 218: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.196(1.9);9.176(2.0);8.416(9.9);7.615(1.7);7.528(1.8);7.586(1.7);7.554(1.7);7.506(2.0);7.490(1.8);7.354(1.7);7.347(1.1);7.333(3.6);7.326(2.3);7.312(2.5);7.305(1.1);7.191(0.9);7.173(2.0);7.155(1.2);6.939(1.4);6.921(2.4);6.902(1.1);6.807(2.6);6.787(2.3);5.250(0.6);5.236(1.2);5.217(1.3);5.202(0.6);4.306(0.3);4.297(0.5);4.290(0.5);4.278(1.1);4.270(1.0);4.262(1.2);4.253(1.0);4.246(1.0);4.238(1.1);4.224(1.0);4.217(1.3);4.197(0.5);4.190(0.4);3.979(0.4);3.962(1.0);3.944(1.4);3.927(1.0);3.909(0.4);3.350(7.6);2.497(31.0);2.364(16.0);2.328(0.3);2.228(0.4);2.218(0.6);2.205(0.8);2.196(0.8);2.172(0.6);2.163(0.4);2.073(3.9);2.062(0.8);2.055(0.9);2.040(0.6);1.568(7.5);1.568(8.3);1.543(7.4);0.000(5.1)
[実施例 219: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.319(1.8);9.299(1.8);8.816(6.0);7.833(6.3);7.829(6.6);7.677(1.9);7.347(1.9);7.209(0.8);7.191(1.7);7.171(1.1);6.957(1.3);6.938(2.2);6.920(1.0);6.823(2.4);6.803(2.1);5.753(1.7);5.269(0.5);5.255(1.1);5.237(1.1);5.222(0.5);4.325(0.4);4.317(0.5);4.310(0.5);4.290(0.9);4.282(0.9);4.274(0.7);4.249(0.7);2.210(0.7);2.188(0.5);2.098(0.5);2.089(0.7);2.083(0.8);2.068(0.6);2.055(0.5);2.048(0.5);1.589(6.5);1.571(7.7);1.566(7.8);1.548(6.4);0.000(9.5)
[実施例 220: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.216(2.0);9.196(2.1);8.552(6.4);7.832(2.0);7.828(2.0);7.803(2.1);7.702(1.0);7.662(2.9);7.654(3.6);7.651(3.3);7.633(1.1);7.630(1.0);7.349(2.1);7.331(2.3);7.202(1.0);7.182(2.7);1.641(1.3);6.951(1.5);6.933(2.5);6.913(1.2);6.815(2.7);6.795(2.4);5.200(0.6);5.246(1.4);5.227(1.3);4.271(1.3);4.258(1.1);4.251(1.4);4.258(1.3);4.250(1.3);4.250(1.3);4.208(0.6);3.967(1.1);3.950(1.5);3.932(1.2);3.915(0.5);3.315(1.1);5.2.67(0.6);2.639(16.0);2.501(64.1);2.328(0.4);2.220(0.9);2.207(1.0);2.194(1.0);2.066(1.0);2.055(0.8);2.038(0.7);2.031(0.7);1.572(7.9);1.554(9.8);1.549(9.8);1.531(7.9);0.000(11.3)
[実施例 221: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.235(1.9);9.215(1.9);8.572(6.8);8.408(3.4);8.371(1.8);8.348(1.0);8.313(0.8);7.350(1.9);7.331(2.1);7.201(1.0);7.182(2.0);7.163(1.2);6.955(1.4);6.933(2.4);6.914(1.2);6.816(2.6);6.796(2.3);5.261(0.6);5.246(1.3);5.228(1.3);5.213(0.6);4.316(0.4);4.299(0.5);4.288(1.4);4.272(1.3);4.263(1.1);4.255(1.1);4.248(1.2);4.227(1.3);4.207(0.5);3.984(0.4);3.967(1.1);3.949(1.1);3.932(1.1);3.915(0.5);3.314(6.7);2.670(2.6);2.648(1.6);2.621(0.4);2.601(0.7);2.501(35.1);2.328(2.3);2.249(0.4);2.231(0.6);2.216(0.9);2.208(0.9);2.195(0.9);2.182(0.7);2.073(2.0);2.056(0.8);2.053(0.8);2.040(0.7);2.030(6.1);1.576(7.7);1.558(9.1);1.553(9.2);1.535(7.6);1.234(0.3);0.000(7.8)
[実施例 222: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.100(1.7);9.081(0.9);9.066(0.6);8.442(4.3);7.539(0.9);7.525(1.0);7.519(1.2);7.507(3.2);7.492(0.6);7.388(1.1);7.371(2.1);7.354(0.7);7.348(0.5);7.277(0.9);7.266(1.4);7.248(1.8);7.241(2.3);7.226(1.4);7.220(0.9);5.15(0.7);5.000(0.7);3.696(0.4);3.677(0.4);3.661(0.4);3.616(3.7);2.992(0.6);2.961(0.6);2.951(0.6);2.945(0.5);2.899(0.4);2.879(0.9);2.859(0.7);2.839(0.5);2.670(0.4);2.545(0.4);2.536(0.7);2.501(53.6);2.497(43.2);2.336(9.6);2.286(0.4);2.269(0.5);2.252(0.6);2.234(0.5);1.971(0.4);1.951(0.8);1.938(0.7);1.929(0.9);1.919(0.9);1.907(0.7);1.898(0.7);1.877(0.4);1.561(2.9);1.543(2.4);1.398(16.0);0.951(2.1);0.935(2.2);0.847(1.3);0.828(2.7);0.816(1.3);0.810(1.6);0.798(2.0);0.780(0.9);0.000(49.8)
[実施例 223: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.108(1.3);9.088(1.4);8.416(5.9);7.642(4.0);7.621(5.1);7.518(2.1);7.499(1.8);7.497(1.8);7.381(0.8);7.369(1.1);7.360(1.1);7.287(0.5);7.277(0.9);7.265(1.5);7.255(0.9);7.243(3.0);7.237(1.7);7.231(1.6);7.221(1.7);5.535(0.4);5.516(1.1);5.496(1.1);5.477(0.4);3.970(0.8);3.952(1.1);3.935(0.8);3.315(21.3);3.007(0.3);2.993(0.3);2.984(0.4);2.976(0.6);2.967(0.6);2.954(0.6);2.945(0.5);2.898(0.4);2.878(1.0);2.858(0.7);2.838(0.5);2.558(0.3);2.549(0.4);2.538(0.6);2.510(19.2);2.506(36.5);2.501(48.3);2.497(37.2);2.492(19.0);2.328(0.4);2.307(12.6);1.937(0.7);1.917(0.7);1.906(0.7);1.896(0.3);1.886(0.6);1.585(5.7);1.577(10.3);1.559(5.6);1.398(16.0);0.008(2.8);0.000(54.8);-0.008(2.5)
[実施例 224: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.084(0.3);9.064(0.3);8.522(1.4);7.523(0.7);7.514(0.6);7.509(0.9);7.392(0.4);7.373(0.5);7.271(0.4);7.246(0.5);7.242(0.6);7.234(0.5);7.225(0.4);3.352(0.3);3.336(0.4);3.318(2.3);2.511(1.5);2.506(2.9);2.502(3.7);2.497(2.9);2.339(2.6);1.398(16.0);0.956(1.5);0.939(1.9);0.928(1.0);0.927(1.0);0.000(5.1)
[実施例 225: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.204(0.7);9.185(0.7);8.509(3.1);7.541(0.7);7.527(0.8);7.513(1.3);7.509(2.1);7.493(0.4);7.396(0.5);7.392(0.5);7.373(0.8);7.367(0.4);7.356(0.4);7.350(0.4);7.333(0.7);3.14(0.8);7.199(0.4);7.196(0.4);7.178(0.8);7.161(0.5);7.157(0.4);6.934(0.6);6.916(0.9);6.897(0.4);6.813(1.0);6.794(0.9);5.251(0.5);5.232(0.5);4.278(0.4);4.269(0.4);4.263(0.5);4.251(0.5);4.243(0.5);4.229(0.4);4.223(0.5);3.346(1.0);3.316(34.5);2.510(17.4);2.506(33.6);2.501(44.9);2.497(34.4);2.493(17.8);2.405(0.4);2.388(0.5);2.371(0.4);2.336(6.8);2.174(0.4);2.046(0.3);1.398(16.0);0.963(1.9);0.954(3.5);0.947(2.6);0.938(4.0);0.925(1.8);0.008(2.4);0.000(48.6);-0.008(2.3)
[実施例 226: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.227(0.8);9.221(0.9);9.207(0.9);9.201(0.8);8.436(3.4);7.537(0.9);7.517(1.3);7.506(3.1);7.490(0.5);7.390(0.8);7.369(1.1);7.345(1.1);7.332(0.9);7.325(0.9);7.316(0.8);7.192(0.6);7.173(1.2);7.153(0.7);6.943(0.5);6.925(1.0);6.913(0.9);6.895(0.4);6.806(1.7);6.786(1.5);5.244(0.6);5.228(0.8);5.212(0.6);4.293(0.3);4.274(0.6);4.266(0.8);4.258(0.8);4.251(0.7);4.230(0.8);4.216(0.6);4.209(0.5);3.679(0.5);3.662(0.5);3.316(41.0);2.670(0.5);2.501(69.1);2.334(9.7);2.291(0.4);2.271(0.4);2.256(0.5);2.230(0.6);2.219(0.6);2.207(0.6);2.195(0.6);2.184(0.6);2.173(0.5);2.052(0.6);2.045(0.6);2.018(0.4);1.969(0.3);1.950(0.6);1.932(0.6);1.916(0.5);1.584(2.1);1.567(2.2);1.555(2.5);1.538(2.3);1.398(16.0);0.953(1.0);0.938(1.0);0.846(1.0);0.828(2.7);0.802(2.3);0.783(1.0);0.000(33.4)
[実施例 227: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.159(0.8);9.139(0.8);8.608(2.7);5.430(0.6);7.528(0.8);7.521(1.3);7.508(2.6);7.499(1.3);7.492(0.9);7.485(1.1);7.393(0.5);7.390(0.5);7.371(0.8);7.366(0.5);7.353(0.4);7.348(0.3);7.285(1.8);7.255(0.7);7.251(0.7);7.231(1.0);7.214(0.5);7.196(0.7);7.178(0.8);7.160(0.4);7.153(1.1);7.130(2.0);7.108(1.0);5.540(0.6);5.520(0.6);4.813(2.5);3.317(11.4);2.981(0.4);2.971(0.4);2.959(0.4);2.950(0.3);2.878(0.6);2.858(0.4);2.506(22.0);2.501(29.0);2.497(22.7);2.334(6.2);1.947(0.4);1.926(0.4);1.915(0.3);1.398(16.0);0.008(1.2);0.000(19.6)
[実施例 228: <sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.263(0.5);9.243(0.5);8.592(2.0);7.541(0.4);7.527(0.5);7.519(0.9);7.506(1.7);7.497(0.9);7.490(0.5);7.483(0.8);7.390(0.3);7.376(0.7);7.365(0.3);7.165(0.7);7.160(1.0);7.143(0.6);7.137(1.4);7.115(0.7);6.881(0.4);6.862(0.7);6.801(0.7);6.780(0.7);5.259(0.3);5.240(0.3);4.819(1.7);4.240(0.4);4.231(0.4);4.203(0.3);3.318(5.5);2.506(8.8);2.501(12.1);2.497(9.6);2.335(4.1);1.398(16.0);0.952(1.3);0.936(1.3);0.008(0.4);0.000(9.4);-0.008(0.5)

10

20

30

40

50











4.265(1.0);4.257(0.7);4.241(0.7);4.234(0.9);4.219(0.8);4.212(1.2);4.191(0.4);4.184(0.4);3.979(0.4);3.962(1.0);3.944(1.3);3.926(1.0);3.909(0.4);3.320(2.2);3.317(2.0);2.524(0.8);2.510(1.6);2.506(3.3);5.250(4.4);7.2.497(33.1);2.493(16.7);2.371(16.0);2.231(0.3);2.223(0.5);2.210(0.7);2.188(0.7);2.176(0.7);2.168(0.5);2.064(0.5);2.057(0.8);2.048(0.5);2.041(0.6);2.030(0.5);2.023(0.5);1.909(0.4);1.592(6.6);1.574(6.9);1.566(7.9);1.548(7.3);0.008(1.7);0.000(45.8);-0.008(2.0)
[実施例 259: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 10.475(0.8);9.200(1.4);9.180(1.4);8.510(7.4);8.777(0.4);7.860(0.5);7.856(0.3);7.444(0.3);7.463(0.3);7.463(0.3);7.222(1.1);7.219(1.2);7.212(1.2);7.203(1.8);7.199(1.8);7.183(1.9);7.179(1.7);7.164(1.7);7.161(1.2);6.952(1.0);6.949(1.1);6.933(1.7);6.930(1.7);6.915(0.8);6.912(0.9);6.816(1.9);6.813(1.9);6.795(1.8);6.793(1.7);5.260(0.4);5.246(0.8);5.226(0.8);5.212(0.4);4.287(0.7);4.270(0.8);4.262(0.7);4.255(0.7);4.248(0.8);4.235(0.7);4.227(0.8);4.206(0.3);3.957(0.3);3.939(1.2);3.928(0.9);3.319(6.6);2.675(0.4);2.670(0.4);2.597(15.0);2.524(1.3);2.519(1.9);2.511(2.8);2.506(6.0);2.501(81.6);2.497(59.0);2.492(28.0);2.332(0.4);2.328(0.5);2.324(0.4);2.215(0.5);2.206(0.5);2.063(0.6);2.052(0.4);2.047(0.4);2.036(0.4);2.028(0.4);1.988(0.4);1.988(0.6);1.566(6.4);1.549(6.7);1.542(6.9);1.524(6.3);1.398(16.0);1.175(0.4);0.008(2.4);0.000(76.1);-0.009(2.5)
[実施例 260: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.189(0.9);9.169(0.9);9.433(3.9);7.399(0.9);7.320(0.9);7.197(0.4);7.193(0.4);7.173(1.2);7.153(1.4);7.133(0.9);7.022(0.7);7.017(0.8);7.001(2.0);6.982(1.2);6.945(0.7);6.943(0.6);6.926(1.1);6.908(0.5);6.906(0.5);6.810(1.2);6.790(1.1);5.239(0.5);5.221(0.5);4.281(0.5);4.273(0.4);4.265(0.5);4.253(0.4);4.230(0.4);4.223(0.6);3.970(0.5);3.952(0.7);3.935(0.5);3.318(50.4);2.799(16.0);2.670(0.4);2.523(0.9);2.510(25.4);2.506(50.8);2.501(66.0);2.497(47.3);2.492(22.8);2.458(0.5);2.421(5.4);2.328(0.4);2.208(0.3);2.198(0.4);2.186(0.4);2.064(0.3);2.058(0.4);1.584(3.8);1.566(4.0);1.559(4.1);1.541(3.8);1.398(13.1);0.008(1.6);0.000(50.7);-0.009(1.8)
[実施例 261: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.094(1.7);9.073(1.7);8.534(8.9);8.391(1.8);7.832(2.0);7.823(1.9);7.817(1.9);7.648(2.0);7.641(1.9);7.633(2.1);7.627(1.9);7.390(1.0);7.378(1.3);7.368(1.3);7.294(0.6);7.284(1.1);7.273(1.9);7.263(1.1);7.251(4.1);7.245(2.2);7.238(2.0);7.229(2.4);6.571(10.4);6.548(0.5);6.528(1.4);6.508(1.4);5.489(0.5);3.991(0.4);3.973(1.0);3.955(1.4);3.938(1.1);3.920(0.4);3.316(60.4);3.022(0.3);3.014(0.4);3.000(0.4);2.993(0.7);2.982(0.8);2.977(1.4);2.960(2.1);2.952(0.2);2.944(1.2);2.928(0.4);2.868(1.2);2.867(0.9);2.848(0.6);2.828(0.4);2.670(0.5);2.666(0.4);2.571(0.4);2.552(0.4);2.543(0.9);2.532(1.0);2.524(1.7);2.519(2.4);2.510(27.2);2.506(56.5);2.501(75.9);2.497(54.3);2.492(25.9);2.469(9.7);2.465(9.7);2.444(0.7);2.426(1.7);2.408(1.8);2.399(0.4);2.391(0.6);2.333(0.3);2.328(0.5);2.324(0.3);1.964(0.4);1.942(0.9);1.932(0.4);1.922(0.9);1.911(0.9);1.891(0.4);1.882(7.7);1.564(14.8);1.547(7.6);1.398(7.5);1.219(0.3);1.033(0.5);1.016(0.5);0.969(0.4);0.955(2.9);0.951(16.0);0.935(15.8);0.920(1.9);0.008(2.0);0.000(66.6);-0.009(2.2)
[実施例 262: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.217(0.7);9.197(0.7);8.528(2.9);8.360(0.6);7.829(0.7);7.814(0.7);7.644(0.7);7.637(0.7);7.630(0.7);7.623(0.6);7.342(0.6);7.323(0.7);7.179(0.7);7.161(0.4);7.158(0.4);6.944(0.5);6.926(0.9);6.910(0.4);6.907(0.4);6.811(0.9);6.791(0.8);5.240(0.4);5.221(0.4);4.284(0.4);4.268(0.4);4.243(0.4);4.229(0.3);4.222(0.4);3.966(0.4);3.948(0.5);3.930(0.4);3.316(15.1);2.506(14.8);2.502(2.0);2.497(15.4);2.464(3.9);1.579(2.7);1.561(3.0);1.555(3.0);1.537(2.7);1.398(16.0);0.952(0.4);0.008(0.6);0.000(15.0);-0.009(0.9)
[実施例 263: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.193(0.6);9.173(0.7);8.445(3.5);7.337(0.6);7.318(0.6);7.177(0.6);7.160(0.4);7.155(0.4);7.032(0.5);7.019(0.6);7.010(1.0);6.997(0.9);6.975(1.0);6.951(1.1);6.947(0.5);6.928(1.3);6.910(0.4);6.907(0.4);6.812(0.9);6.809(0.9);6.791(0.8);6.789(0.8);6.138(4.7);5.239(0.4);5.220(0.4);4.281(0.3);4.265(0.4);4.252(0.3);4.244(0.4);4.233(0.4);3.954(0.4);3.936(0.5);3.918(0.4);3.316(24.7);2.523(0.4);2.519(0.6);2.510(10.8);2.506(22.9);2.501(30.7);2.496(22.0);2.492(10.4);2.450(6.8);1.571(2.8);1.554(3.0);1.547(3.0);1.398(16.0);0.008(0.0);0.000(25.6);-0.009(0.8)
[実施例 264: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.271(1.4);9.251(1.5);8.490(7.7);9.983(1.6);7.981(1.7);7.964(1.8);7.962(1.8);7.832(0.8);7.828(0.8);7.812(1.8);7.809(1.8);7.790(1.2);7.662(2.1);7.644(1.6);7.618(1.2);7.599(2.0);7.592(1.9);7.580(1.9);7.577(0.9);7.348(1.3);7.329(1.4);7.197(0.7);7.193(0.7);7.176(1.4);7.159(0.9);7.153(0.9);6.947(1.0);6.944(1.1);6.928(1.7);6.926(1.8);6.910(0.9);6.907(0.9);6.811(2.0);6.809(2.0);6.791(1.8);6.788(1.7);5.261(0.4);5.245(0.9);5.226(0.9);5.211(0.4);3.010(0.3);4.283(0.7);4.274(0.7);4.266(0.8);4.253(0.7);4.245(0.8);4.231(0.7);4.224(1.0);4.216(0.4);4.203(0.4);3.970(0.8);3.953(1.2);3.935(0.9);3.917(0.3);3.320(25.9);3.318(24.4);2.524(0.7);2.519(1.1);2.510(18.7);2.506(39.9);2.501(53.7);2.497(38.2);2.492(18.0);2.217(16.0);2.212(0.6);2.211(0.5);2.203(0.6);2.190(0.6);2.181(0.4);2.177(0.4);2.081(0.4);2.073(3.4);2.065(0.6);2.049(0.4);2.038(0.4);2.030(0.4);1.598(6.6);1.572(6.9);1.554(6.5);0.008(1.6);0.000(53.4);-0.009(1.8)
[実施例 265: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.099(0.8);9.078(0.8);8.500(4.1);7.835(0.9);7.828(1.0);7.820(0.9);7.813(0.9);7.637(0.9);7.629(1.0);7.623(0.9);7.371(0.5);7.363(0.5);7.349(0.7);7.201(1.1);7.192(1.2);7.183(1.2);7.179(1.0);7.130(0.8);7.116(0.5);7.107(0.4);6.571(0.7);5.210(0.4);5.192(0.4);3.951(0.5);3.934(0.6);3.321(18.1);3.318(21.1);2.769(0.8);2.755(0.8);2.740(0.3);2.524(0.5);2.511(12.6);2.506(26.8);2.502(36.1);2.497(25.9);2.466(4.4);2.462(4.5);1.827(0.5);1.811(0.6);1.583(3.5);1.565(3.6);1.566(3.6);1.398(16.0);0.008(0.0);0.000(18.0);-0.009(0.6)
[実施例 266: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.197(1.7);9.176(1.7);8.442(6.6);8.313(1.1);7.341(1.8);7.322(1.9);7.196(0.8);7.178(1.7);7.160(1.2);7.019(1.1);7.006(2.5);6.996(2.2);6.988(0.6);6.939(5.8);6.928(6.9);6.910(1.3);6.812(2.4);6.791(2.2);6.018(0.4);5.256(0.7);5.239(1.2);5.227(1.1);5.206(0.6);4.273(1.0);4.266(1.2);4.254(1.2);4.248(1.2);4.225(1.2);4.205(0.7);4.199(0.5);4.193(0.5);3.960(0.9);3.943(1.3);3.926(1.1);3.904(0.7);3.460(0.5);3.318(47.8);3.282(0.9);2.670(3.3);2.558(0.5);2.505(42.9);2.501(53.9);2.501(53.9);2.328(3.3);2.233(0.6);2.223(0.7);2.188(0.8);2.058(0.9);2.032(0.7);1.576(7.0);1.552(7.6);1.534(6.7);1.527(0.7);1.059(0.5);0.033(0.5);0.008(25.3);0.000(57.3);-0.053(0.5);-0.067(0.5);-0.149(2.7);-2.166(0.5);-2.849(0.5);-3.471(0.4);-3.583(0.5)
[実施例 267: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ = 9.159(1.5);9.139(1.6);7.952(0.4);7.711(1.8);7.707(1.9);7.691(2.2);7.687(2.2);7.481(1.4);7.461(3.4);7.442(2.4);7.420(2.1);7.416(2.2);7.401(1.1);7.397(1.0);7.332(1.3);7.313(1.5);7.202(0.7);7.198(0.7);7.181(1.5);7.163(1.0);7.160(0.9);6.956(1.1);6.937(1.8);6.935(1.9);6.918(0.9);6.916(0.9);6.818(2.1);6.816(2.1);6.798(1.9);5.754(1.1);5.288(0.4);5.274(0.9);5.254(0.9);5.241(0.4);4.321(0.3);4.313(0.5);4.308(0.4);4.294(0.7);4.285(0.7);4.279(0.7);4.271(0.5);4.213(0.6);4.207(0.7);4.184(1.0);4.162(0.4);4.156(0.4);3.316(42.3);2.891(2.9);2.732(2.5);2.705(15.4);2.675(0.4);2.670(0.5);2.666(0.3);2.540(3.0);2.530(0.4);2.524(1.0);2.510(24.0);2.506(51.0);2.501(71.6);2.497(53.0);2.492(25.1);2.458(15.0);2.323(16.0);2.253(0.4);2.241(0.6);2.232(0.6);2.218(0.6);2.205(0.4);2.061(0.6);2.055(0.6);2.047(0.7);2.040(0.6);2.028(0.5);2.020(0.4);0.008(1.9);0.000(58.9);-0.008(2.0)

10

20

30

40

50





30(1.1),4.209(0.4),4.202(0.3),3.322(2.8),2.671(0.3),2.636(16.0),2.619(0.7),2.611(1.5),2.603(0.6),2.597(0.8),2.589(0.8),2.575(0.4),2.566(37.8),2.497(35.2),2.248(0.3),2.235(0.5),2.223(0.7),2.214(0.7),2.201(0.7),2.188(0.5),2.095(0.5),2.087(0.7),2.081(0.8),2.067(0.6),2.053(0.5),2.046(0.5),1.461(2.7),1.455(0.7),1.475(2.0),1.469(2.6),1.461(2.7),1.454(2.2),1.446(0.9),1.397(4.7),1.241(0.8),1.231(2.3),1.225(2.3),1.217(1.2),1.210(2.3),1.203(2.3),1.194(0.6),0.008(0.6),0.000(15.1)	実施例 538: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.158(1.7),9.138(1.8),8.440(6.6),8.004(0.4),7.999(0.4),7.925(3.9),7.919(4.0),7.860(0.4),7.854(0.5),7.811(0.4),7.695(0.5),7.646(0.4),7.640(0.4),7.567(3.1),7.561(3.0),7.348(1.9),7.330(1.9),7.197(0.9),7.193(0.8),7.176(1.8),7.158(1.1),7.154(1.0),6.936(1.2),6.919(2.1),6.901(1.0),6.810(2.4),6.789(2.2),5.756(2.2),5.240(1.2),5.221(1.2),5.207(0.5),4.300(0.5),4.288(1.1),4.279(1.0),4.272(1.4),4.265(0.8),4.248(0.8),4.241(1.0),4.226(0.9),4.219(1.2),4.198(0.5),3.320(40.5),2.890(0.4),2.731(0.4),2.670(0.9),2.667(0.6),2.642(0.4),2.624(1.1),2.614(0.7),2.607(1.6),2.599(0.7),2.593(1.0),2.585(0.9),2.571(0.5),2.566(1.1),2.551(1.4),2.497(105.0),2.371(16.0),2.332(0.7),2.328(0.8),2.324(0.6),2.236(0.4),2.227(0.5),2.215(0.8),2.208(0.8),2.193(0.8),2.180(0.6),2.077(0.8),2.070(0.8),2.055(0.7),2.042(0.6),2.035(0.5),2.028(0.4),1.471(2.2),1.231(2.3),1.225(2.1),1.210(2.1),1.204(2.0),1.145(0.5),1.130(0.4),0.000(13.7)	
実施例 540: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.128(1.0),9.107(1.5),9.084(0.8),8.277(4.8),8.273(4.9),7.697(2.0),7.692(1.9),7.678(2.3),7.673(2.5),7.466(1.0),7.447(3.2),7.428(3.6),7.420(2.3),7.406(0.8),7.337(1.2),7.319(1.3),7.195(0.7),7.190(0.6),7.176(1.4),7.162(0.7),7.157(0.9),6.939(0.7),6.930(0.8),6.920(1.3),6.911(1.3),6.904(0.7),6.895(0.6),6.812(4.4),6.791(2.2),5.224(0.5),5.210(1.1),5.191(1.1),5.177(0.5),4.286(0.7),4.260(1.4),4.252(1.4),4.231(1.1),4.223(0.9),4.216(0.8),4.210(0.8),4.189(0.4),4.181(0.4),4.138(0.4),4.138(0.4),3.343(0.4),3.320(55.7),3.293(1.1),3.274(0.6),3.182(7.3),1.666(8.0),3.112(0.5),3.096(0.5),3.080(0.4),3.065(0.5),3.051(0.5),3.032(0.6),3.013(0.4),2.675(0.4),2.670(0.6),2.589(10.6),2.528(0.4),2.506(80.4),2.501(106.4),2.501(106.4),2.497(77.8),2.337(16.0),2.208(0.4),2.196(0.6),2.184(0.7),2.174(0.9),2.162(0.7),2.153(0.5),2.074(7.5),2.061(0.9),2.045(0.7),2.032(0.5),2.025(0.5),2.0146(0.6),0.008(5.7),0.000(135.5),-0.008(6.6),-0.150(0.6)	実施例 541: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.104(1.6),9.084(1.6),8.293(7.5),7.701(1.8),7.697(1.9),7.682(2.2),7.678(2.3),7.469(1.1),7.450(3.0),7.431(2.5),7.418(2.0),7.403(0.8),7.330(1.5),7.311(1.7),7.192(0.8),7.175(1.7),7.158(1.1),7.154(1.0),6.931(1.2),6.912(2.1),6.894(1.0),6.812(2.3),6.794(2.1),5.228(0.5),5.214(1.0),5.197(1.0),5.180(0.5),4.296(0.4),4.290(0.4),4.271(0.9),4.262(1.1),4.252(1.3),4.245(1.1),4.229(0.8),4.224(1.1),4.202(0.4),4.195(0.3),4.074(1.1),3.750(1.6),3.318(6.8),3.138(12.9),3.082(14.6),2.674(1.3),2.670(1.8),2.666(1.3),2.540(2.4),2.523(5.2),2.510(120.4),2.505(242.1),2.501(318.3),2.496(231.8),2.492(115.6),2.341(16.0),2.328(2.3),2.324(1.7),2.210(0.5),2.197(0.7),2.188(0.7),2.174(0.7),2.074(5.3),2.035(0.5),2.028(0.5),2.0146(1.7),0.008(16.9),0.000(386.3),-0.008(19.8),-0.150(1.7)	
実施例 542: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.071(0.4),9.004(1.8),8.984(1.8),8.439(4.8),7.841(8.2),7.836(8.5),7.471(2.4),7.466(4.2),7.462(2.3),7.317(1.7),7.298(1.9),7.194(0.9),7.177(1.8),7.159(1.1),7.156(1.1),6.933(1.3),6.914(2.2),6.896(1.1),6.815(2.5),6.795(2.3),5.223(0.5),5.207(1.2),5.190(1.2),5.175(0.5),4.276(1.9),4.267(2.7),4.258(1.7),3.320(93.3),3.236(0.7),2.670(1.2),2.635(0.5),2.597(16.0),2.501(195.4),2.497(144.2),2.328(1.1),2.175(0.4),2.152(0.6),2.139(0.9),2.124(0.8),2.111(0.4),2.084(0.4),2.071(0.9),2.060(0.9),2.044(0.6),2.036(0.6),2.025(0.4),2.021(0.4),1.398(13.5),0.835(0.4),0.796(1.3),0.783(1.6),0.766(1.2),0.751(0.6),0.735(0.8),0.725(0.6),0.713(0.6),0.702(1.3),0.693(1.3),0.684(1.3),0.670(1.2),0.662(0.8),0.146(1.7),0.008(16.9),0.000(386.3),-0.008(19.8),-0.150(1.7)	実施例 546: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.071(0.5),9.068(0.6),8.972(1.9),8.953(1.9),8.315(5.8),8.290(4.6),7.952(0.4),7.677(1.9),7.658(2.3),7.454(1.1),7.435(2.9),7.416(2.9),7.406(3.1),7.390(1.2),7.285(2.2),7.266(2.4),7.184(1.2),7.165(2.2),7.146(1.3),6.916(1.5),6.897(2.5),6.879(1.2),6.805(2.8),6.784(2.5),5.755(3.7),5.223(0.6),5.209(1.4),5.191(1.5),4.256(3.5),3.184(6.8),3.266(1.0),2.890(1.8),2.672(1.8),2.541(3.0),2.501(3.17.0),2.421(0.5),2.386(0.9),2.366(2.0),2.363(1.6.0),2.159(0.6),2.141(0.9),2.125(1.1),2.112(1.2),2.062(1.1),2.049(1.1),2.027(0.8),2.017(0.6),1.989(0.4),1.235(0.6),0.780(2.0),0.739(1.4),0.706(1.6),0.676(1.5),0.146(0.9),0.000(180.5),-0.150(0.9)	
実施例 557: <sup>1</sup> H-NMR(400.0 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ= 9.164(2.7),9.144(2.8),8.490(11.4),8.315(0.4),7.607(0.6),7.599(0.7),7.591(0.7),7.584(1.1),7.578(1.1),7.571(1.1),7.562(1.1),7.557(1.1),7.551(0.7),7.543(0.6),7.534(0.5),7.352(2.6),7.334(2.8),7.302(1.4),7.292(1.4),7.280(1.3),7.200(1.3),7.196(1.3),7.178(2.7),7.161(1.6),7.157(1.6),7.151(1.6),6.940(2.0),6.922(3.3),6.903(1.6),6.811(3.7),6.791(3.2),5.224(1.7),5.210(0.8),4.318(0.6),4.311(0.7),4.303(0.7),4.292(1.4),4.283(1.4),4.276(1.5),4.268(1.1),4.250(1.2),4.243(1.5),4.228(1.3),4.222(1.8),4.200(0.7),4.194(0.6),3.318(10.1),4.2.674(2.1),2.670(2.8),2.666(2.0),2.639(0.6),2.625(1.3),2.617(1.4),2.611(1.0),2.604(2.5),2.589(1.5),2.582(1.5),2.567(1.1),2.505(353.7),2.501(462.4),2.497(342.2),2.456(15.8),2.454(16.0),2.437(0.9),2.332(1.9),2.328(2.6),2.324(1.9),2.268(0.9),2.244(0.5),2.232(0.8),2.218(1.1),2.209(1.1),2.196(1.1),2.184(0.8),2.081(1.1),2.075(1.2),2.060(0.9),2.047(0.8),2.040(0.8),1.484(1.2),1.474(3.3),1.468(4.2),1.460(4.3),1.454(3.6),1.445(1.4),1.398(0.5),1.258(0.3),1.240(1.5),1.232(4.0),1.225(3.8),1.210(3.7),1.204(3.8),1.193(1.0),1.146(0.7),0.008(5.8),0.000(143.4),-0.008(6.3),-0.150(0.6)	10	
		20
		30
		40

【0773】

実験の部 - 生物アッセイ

実施例を、選択された生物アッセイで1回以上試験を行った。複数回試験を行った場合、データは平均値として、又はメジアンとして報告される。

【0774】

・算術平均値とも称される平均値は、得られた値の合計を試験回数によって割った値を表す。

【0775】

・メジアンは、昇順又は降順で順位付けした場合の値の群のメジアンを表す。データセッ

10

20

30

40

50

ト中の値の数が奇数である場合、メジアンは中央値である。データセット中の値の数が偶数である場合、メジアンは二つの中央値の算術平均である。

【0776】

実施例は複数回合成した。複数回合成する場合、生物アッセイからのデータは、1以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを用いて計算された平均値又はメジアン値を表す。

【0777】

本発明の化合物のイン・ビトロ活性は、下記のアッセイで示すことができる。

【0778】

イン・ビトロアッセイ1：組み換えC.エレガンス(C. elegans)細胞系でのC.エレガンス(C. elegans) Slo-1a-作用

安定なC.エレガンス(C. elegans)細胞系の発生

CHO細胞系を、ATCC、コードATCC CRL-9096から得た。プラスミドDNAによるトランスフェクションによってC.エレガンス(C. elegans) Slo-1a(寄託番号AAL28102)を発現させるため、CHO細胞を40%集密度まで継代培養してから、トランスフェクション溶液を細胞培養物に加えた。トランスフェクション溶液は、OptiMEM(Life Technologies, Nr.:31985)300 $\mu$ L、C.エレガンス(C. elegans) Slo-1a遺伝子を含むプラスミドDNA 2 $\mu$ L(=6 $\mu$ g)、及びFugeneHD(Promega, Nr.:E2311)9 $\mu$ Lを含み、細胞に加えてから、37、5%CO<sub>2</sub>で48時間インキュベートした。トランスフェクション培地を、追加のG418(2mg/mL、Invitrogen, Nr.:10131)を含む選択培地に換え、細胞を384ウェルプレートに播種した(300細胞/ウェル)。数週間後、残った生存細胞について、K<sup>+</sup>チャンネル発現に関して電圧感受性色素(Membrane Potential Assay Kit、Molecular Devices Nr.:R8034)で調べた。陽性細胞クローンを、限定された希釈技術によって精製した。これに関しては、電圧感受性色素アッセイで最も高く且つ最も強いシグナルを有するクローンを、384ウェルプレートでさらにサブクローニング(インキュベート)して(0.7細胞/ウェル)、クローン純度を得た。これによって、C.エレガンス(C. elegans) Slo-1aを発現する最終の安定なCHO細胞系を得た。

【0779】

細胞培養条件

細胞を、10%(体積)熱失活ウシ胎仔血清(Invitrogen、Nr.:10500)、G418(1mg/mL、Invitrogen、Nr.:10131)を補充したGutamax Iを含むMEMalpha(Invitrogen、Nr.:32571)で37及び5%CO<sub>2</sub>で培養した。細胞を、Accutase(Sigma、Nr.:A6964)を用いて剥離した。

【0780】

膜電位測定

実験化合物試験を、384ウェルマイクロタイタープレート(MTPs、Greiner、Nr.:781092)で行った。8000細胞/ウェルを384ウェルMTPs上に蒔き、37及び5%CO<sub>2</sub>で20~24時間培養した。細胞培地除去後、細胞をタイロード液(150mM NaCl、0.3mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、0.8mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、5mMグルコース、28mM Hepes、pH7.4)で1回洗浄し、次にタイロード液で希釈したMembrane Potential Assay Kitの電圧感受性色素を加え室温で1時間経過させた。

【0781】

FLIPR Tetra(Molecular Devices、Exc.510-545nm、Emm.565-625nm)を用いる蛍光の測定を開始した後、試験化合物を加え、次にKClタイロード液(最終アッセイ濃度:70mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>

10

20

30

40

50



実施例番号	pE <sub>50</sub>	実施例番号	pE <sub>50</sub>	実施例番号	pE <sub>50</sub>	実施例番号	pE <sub>50</sub>	実施例番号	pE <sub>50</sub>		
210	6,8	236	8,7	262	9,3	288	6,7	315	6,6	343	7,7
211	5,9	237	7,5	263	8,8	289	7,8	316	6,8	344	8,1
212	6,3	238	6,8	264	7,6	290	7,8	317	7,8	345	7,9
213	8,8	239	7,5	265	8,6	291	7,3	318	6	346	7,9
215	9,1	240	8,3	266	8,7	292	7,4	319	7,6	347	7,4
216	9,1	241	8,2	267	6,8	293	6,5	320	7,3	348	8,4
217	6,4	242	7,1	269	9	294	7,3	321	8	349	8,6
218	8,8	243	6,2	270	8,4	295	7,2	322	7,9	350	8
219	7,7	244	8,2	271	8,5	296	5,1	323	7,4	351	8,4
220	7,7	245	7,7	272	7,6	297	5,9	324	7,5	352	8,2
221	8	246	8,2	273	8,3	298	5,9	325	7,7	353	8,1
222	7,4	247	8	274	7,7	299	7,8	326	5,9	354	6,4
223	7,9	248	7,3	275	7,9	300	8,2	328	7,4	355	5,6
224	7,5	249	6,8	276	8	302	7,9	329	7,6	356	6,8
225	7,9	251	8,5	277	8,8	303	6,1	331	6,6	357	8,2
226	7,7	252	5,9	278	7,5	304	7,7	332	7,8	358	7,9
227	5,7	253	8,9	279	8,2	305	7,2	333	7	359	7,9
228	5,5	254	8,1	280	8,9	306	7,3	334	7,6	360	7,9
229	7,2	255	8,8	281	8,3	308	5,8	335	6,9	361	7,8
230	8,1	256	8,6	282	8,3	309	7,5	337	7,9	362	7
231	7,8	257	8,2	283	9,3	310	8	338	7,5	363	7,2
232	8,3	258	8,8	284	9,1	311	6,7	339	5,6	364	8
233	8,1	259	7,8	285	8	312	7,6	340	7,4	365	5,5
234	8,9	260	8,5	286	7,9	313	6,8	341	6,7	366	5,8
235	9,2	261	8,8	287	7,8	314	7,8	342	6,7	367	6,8

10

20

30

40

50





## 【0784】

イン・ピトロアッセイ2：ニッポストロンギルス・ブラシリエンシス(Nippostrongylus brasiliensis)(NIPOBR)

ニッポストロンギルス・ブラシリエンシス(Nippostrongylus brasiliensis)成虫を、100U/mLのペニシリン、0.1mg/mLのストレプトマイシン及び2.5µg/mLのアンホテリシンBを含む生理食塩水緩衝液で洗浄した。被験化合物をDMSOに溶かし、蠕虫を10µg/mL(10ppm)それぞれ1µg/mL(1ppm)の最終濃度の培地中でインキュベートした。その培地の小分け分を用いて、陰性対照と比較して、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。駆虫薬活性に関する読み出し値としてアセチルコリンエステラーゼを測定する原理は、Rapson et al (1986)及びRapson et al (1987)に記載されている。

10

## 【0785】

次の実施例：96、127、128、130、136、141、152、166、170、184、186、188、189、192、194、206、208、209、213、215、216、219、230、232、233、234、235、236、240、241、242、244、246、253、255、257、258、260、261、262、263、265、280、282、283、284、294、310、317、359、374、376、377、392、393、401、403、419、436、440、442、451、453、459、461、467、468、470、473、474、477、478、479、481、482、483、489、490、491、496、507、516、517、518に関して、活性(陰性対照と比較したAChEの低減)は、10µg/mLで80%より高かった。

20

## 【0786】

次の実施例：136、152、192、194、208、209、215、216、230、233、234、235、236、240、241、244、246、255、258、260、261、262、263、280、283、284、436、461、472、473、475、481、482、489、496、516、517、518、531、533、538、543、545、550、551に関して、活性(陰性対照と比較したAChEの低減)は、1µg/mLで80%より高かった。

## 【0787】

イン・ピトロアッセイ3：ディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)ミクロフィラリア(DIROIM L1)

血液から精製したばかりの250ディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)ミクロフィラリアを、栄養培地及びDMSO中の試験化合物を含むマイクロタイタープレートのウェルに加えた。化合物について、二連で、濃度-応答アッセイで試験を行った。DMSOに曝露した幼虫及び試験化合物無しを陰性対照として用いた。化合物とのインキュベーション72時間後に、幼虫を評価した。陰性対照と比較した運動性の低下として、効力を求めた。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度-応答曲線並びにEC50値を計算した。

30

## 【0788】

次の実施例：3、42、49、77、93、102、137、138、142、143、144、145、148、149、150、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、175、177、178、179、183、195、196、197、198、199、200、201、202、203、207、211、212、214、217、227、238、239、242、243、248、250、252、267、268、278、286、288、294、297、298、308、309、312、313、320、329、331、334、341、342、343、354、355、356、359、362、363、365、366、367、368、369、374、375、376、377、380、389、390、399、400、401、407、408、410、411、412、414、415、416、

40

50

419、420、421、423、425、426、427、429、431、433、  
443、444、446、447、460、466、468、470、500、501、  
513、514、515、519、521、525、526、527、528、539、  
556に関して、EC50は<10ppmであった。

【0789】

次の実施例：4、6、8、9、14、19、24、40、74、97、111、125、  
133、151、182、185、187、188、190、206、210、219、  
220、221、223、224、228、229、231、232、233、236、  
237、240、241、244、245、247、249、254、258、259、  
260、264、265、266、269、270、271、272、274、275、  
287、289、290、300、304、315、317、319、321、322、  
332、340、344、345、347、348、358、360、361、364、  
370、372、373、378、379、388、391、398、413、430、  
440、441、451、453、459、461、474、476、477、478、  
481、483、487、488、491、497、498、499、502、503、  
504、507、508、509、510、511、512、522、523、542、  
543、544、546、547、555に関して、EC50は<1ppmであった。

10

【0790】

次の実施例：20、45、78、79、92、94、95、96、98、99、100、  
103、104、107、108、115、116、117、118、121、122、  
127、128、130、131、132、134、135、136、139、140、  
141、146、147、152、153、154、165、166、168、169、  
170、171、172、173、174、176、180、181、184、186  
、189、191、192、193、194、204、205、208、209、213  
、215、216、218、222、225、226、230、234、235、246  
、251、253、255、256、257、261、262、263、273、276  
、277、279、280、281、282、283、284、285、299、302  
、314、322、323、324、325、337、346、349、350、351  
、352、353、357、381、392、393、394、395、396、402  
、403、405、417、418、422、424、428、432、434、435  
、436、437、438、439、442、445、448、449、450、452  
、454、455、456、457、458、462、463、464、465、467  
、469、471、472、473、475、479、480、482、484、485  
、486、489、490、492、493、494、495、496、505、506  
、516、517、518、520、524、529、530、531、532、533  
、534、535、536、537、538、540、541、545、548、549  
、550、551、552、553、554に関して、EC50は<0.1ppmであっ  
た。

20

30

【0791】

イン・ビトロアッセイ4：ディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)(DIROIM L4)

40

ベクター(中間宿主)から単離したばかりのディロフィラリア・イミチス(Dirofilaria immitis)第3期幼虫10匹を、栄養培地及びDMSO中の試験化合物を含むマイクロタイタープレートのウェルに加えた。化合物について、二連で、濃度-応答アッセイで試験を行った。DMSOに曝露した幼虫及び試験化合物無しを陰性対照として用いた。化合物とのインキュベーション72時間後に、幼虫を評価した。これらの72時間インキュベーション中に、陰性対照の幼虫の大半が脱皮して第4期幼虫となった。陰性対照と比較した運動性の低下として、効力を求めた。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度-応答曲線並びにEC50値を計算した。

【0792】

50

次の実施例：4、45、152、323、337、344、348、350、353、358、364に関して、EC<sub>50</sub>は<1ppmであった。

【0793】

次の実施例：20、79、92、95、96、98、99、100、103、107、108、116、117、121、127、128、130、131、132、134、136、141、147、153、154、165、166、168、169、170、171、172、173、184、186、189、191、192、193、194、208、209、213、215、216、226、230、232、233、234、235、236、241、244、246、253、255、256、258、261、262、263、279、280、283、300、302、317、324、325、349、351、352、357、395、396、402、403、405、422、424、434、436、437、438、442、445、448、450、452、457、458、461、463、465、467、472、473、474、475、480、482、489、496、516、517、518、524、531、533、534、535、538、545、549、552、554に関して、EC<sub>50</sub>は<0.1ppmであった。

10

【0794】

イン・ビトロアッセイ5：クーペリア・クルチセイ (Cooperia curticei) (COOPCU)

溶媒：ジメチルスルホキシド

20

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物10mgを溶媒0.5mLに溶かし、得られた濃厚液を「リンゲル液」で希釈して所望の濃度とする。

【0795】

線虫(クーペリア・クルチセイ (Cooperia curticei)) 幼虫約40匹を、化合物溶液の入った試験管に移し入れる。

【0796】

5日後、幼虫の死亡率を記録する。100%効力は、全ての幼虫が死んだことを意味し、0%効力は、死んだ幼虫がなかったことを意味する。

【0797】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：192、215、235、283、481、482、489、517、518、531、532、545は、施用量20ppmで、100%の良好な活性を示した。

30

【0798】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：187、234、240、244、255、260、262、401、461、473、474、477、484、548は、施用量20ppmで、90%の良好な活性を示した。

【0799】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：6、216、232、256、261、299、436、453、472、478、479、505、547は、施用量20ppmで、80%の良好な活性を示した。

40

【0800】

イン・ビトロアッセイ6：捻転胃虫 (Haemonchus contortus) (HAEMCO)

溶媒：ジメチルスルホキシド

活性化合物の好適な製剤を製造するため、活性化合物10mgを溶媒0.5mLに溶かし、得られた濃厚液を「リンゲル液」で希釈して所望の濃度とする。

【0801】

捻転胃虫 (Haemonchus contortus) 幼虫約40匹を、化合物溶液の入った試験管に移し入れる。

【0802】

50

5日後、幼虫の死亡率パーセントを記録する。100%効力は、全ての幼虫が死んだことを意味し、0%効力は、死んだ幼虫がなかったことを意味する。

【0803】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：215、235、283、481、482、517、518、531、545は、施用量20ppmで、100%の良好な活性を示した。

【0804】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：192、234、255、489、532、548は、施用量20ppmで、90%の良好な活性を示した。

【0805】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：187、216、256、260、401、436、461、477、478、484は、施用量20ppmで、80%の良好な活性を示した。

【0806】

この試験において、例えば、製造例からの次の化合物：253、472は、施用量4ppmで、80%の良好な活性を示した。

【0807】

イン・ビトロアッセイ6：リトモソイデス・シグモドンチス(Litomosoidea sigmodontis) L3 (LTMOSI)

感染齧歯類の胸腔から単離したばかりのリトモソイデス・シグモドンチス(Litomosoidea sigmodontis)第3期幼虫10匹を、栄養培地及びDMSO中の試験化合物を含むマイクロタイタープレートのウェルに加えた。化合物について、二連で、濃度-応答アッセイで試験を行った。DMSOに曝露した幼虫及び試験化合物無しを陰性対照として用いた。化合物とのインキュベーション72時間後に、幼虫を評価した。陰性対照と比較した運動性の低下として、効力を求めた。広い濃度範囲の評価に基づいて、濃度-応答曲線並びにEC50値を計算した。

【0808】

次の実施例：4、6、20、290に関して、EC50は<1ppmであった。

【0809】

次の実施例：4、8、19、45、79、92、95、96、98、99、100、103、107、108、116、117、121、127、128、130、131、132、134、136、141、147、152、153、154、166、168、169、170、171、173、184、186、189、191、192、193、194、208、213、215、216、226、230、232、233、234、235、236、241、244、246、253、255、256、258、262、283、287、289、300、302、317、323、324、325、337、349、351、352、353、357、395、396、402、403、405、422、424、436、437、438、442、452、457、458、461、465、467、472、473、474、475、482、489、517、518、531、533、534、535、538、545、549、552に関して、EC50は<0.1ppmであった。

【0810】

製剤例

製剤例は、10%Transcutol、10%Cremophor EL及び80%等張性生理食塩水中の活性物質からなるものであった。最初に、活性物質をTranscutolに溶かした。Transcutol中溶液の後に、Cremophor及び等張性生理食塩水を加えた。これらの製剤を、次のイン・ビトロアッセイにおける使用製剤として用いた。

【0811】

本発明による製剤の1例は、下記の製剤例1である。その場合、活性物質をTransc

10

20

30

40

50

utolに溶かして、原液Aを形成した。次に、この原液A 0.200 mLを取り、Cremophor EL 0.200 mL及び等張性生理食塩水1.600 mLを加えた。得られた液体製剤（製剤1）の体積は2 mLであった。

【0812】

原液A：

5.1 mg：実施例255の化合物、  
0.255 mL：Transcutol。

【0813】

製剤例1：

0.200 mL：原液A、  
0.200 mL：Cremophor EL、及び  
1.600 mL：等張性生理食塩水。

【0814】

イン・ピボアッセイ

捻転胃虫 (*Haemonchus contortus*) / 蛇状毛様線虫 (*Trichostrongylus colubriformis*) / アレチネズミ (*gerbil*) 捻転胃虫 (*Haemonchus*) 及び / 又は蛇状毛様線虫 (*Trichostrongylus*) で実験的に感染させたアレチネズミを、潜伏後期 (*late prepatency*) 中に1回処理した。試験化合物を液剤又は懸濁液として製剤し、そして経口若しくは腹腔内投与した。両方の使用に、同一の使用製剤を用いた。使用体積は、合計で、通常5 mL / kg及び最大10 mL / kgとなった。例えば、体重40 gのアレチネズミは、製剤例1の製剤0.200 mLで処理した。これは、10 mg / kg体重による処理に相当した。

【0815】

効力は、感染したブラシーボ処理対照群における蠕虫カウントと比較した剖検後の、それぞれ胃及び小腸における蠕虫カウントの低減として、群ごとに求めた。

【0816】

下記実施例について試験を行ったところ、所定の処理で80%以上の活性を有していた。

【表5】

処理	<i>Haemonchus</i>	<i>Trichostrongylus</i>
≤50 mg/kg 経口	96, 130, 152	96, 130, 152
≤20 mg/kg 腹腔内	96, 130, 136, 166, 168, 170, 189, 208, 213, 215, 232, 233, 234, 255, 260, 262, 263, 283, 457, 458, 461, 472, 473, 474, 475, 481, 538	232, 461, 474, 481

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

- (74)代理人 100129713  
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823  
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448  
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519  
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483  
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035  
弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100185959  
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749  
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255  
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100202267  
弁理士 森山 正浩
- (74)代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812  
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 コーラー, アドリーヌ  
ドイツ国、4 0 7 6 4・ランゲンフェルト、ハイムヘンヴェーク・9
- (72)発明者 ヴェルツ, クラウディア  
ドイツ国、4 0 5 9 3・デュッセルドルフ、アン・デア・ツィーゲライ・1 4
- (72)発明者 ベルンゲン, キルステン  
ドイツ国、5 0 8 5 9・ケルン、フェルトハセンヴェーク・2 3
- (72)発明者 クルケ, ダニエル  
ドイツ国、5 1 3 7 5・レーバークーゼン、デイリンガー・シュトラーセ・1 3
- (72)発明者 イルク, トマス  
ドイツ国、4 0 7 8 9・モーンハイム、プレッツェンセアー・シュトラーセ・1 6
- (72)発明者 ケーベルリング, ヨハネス  
ドイツ国、4 1 4 6 6・ノイス、アツァリエンシュトラーセ・3 0
- (72)発明者 ヒュプシュ, ヴァルター  
ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴッパータール、ヴィルトシュタイク・2 2
- (72)発明者 シュヴアルツ, ハンス - ゲオルク  
ドイツ国、4 6 2 8 2・ドルステン、アウフ・デム・ペーアーエンカンブ・8 2・ペー  
ゲルゲンス, ウルリッヒ  
ドイツ国、4 0 8 8 2・ラーティンゲン、フェスター・シュトラーセ・3 7
- (72)発明者 エビングハウス - キンツシェール, ウルリッヒ  
ドイツ国、4 4 2 8 7・ドルトムント、ワイトブレウッカー・シュトラーセ・1 2 2
- (72)発明者 ヒンク, マイケ  
ドイツ国、7 1 6 6 5・ファイインゲン/アン・デア・エンツ、オイゲン - アイゼレ - ヴェーク・  
6

- 
- (72)発明者 ネンシュティール, ダーク  
ドイツ国、5 0 6 7 0・ケルン、ルプスシュトラッセ・3 0
- (72)発明者 ローミング, クラウス  
ドイツ国、5 1 3 7 5・レーバークーゼン、ローツィングシュトラッセ・3 5
- (72)発明者 アダムクゼウスキー, マルティン  
ドイツ国、5 1 0 6 7・ケルン、アンデルセンシュトラッセ・2 2
- (72)発明者 ベーム, クラウディア  
ドイツ国、3 0 4 5 7・ハノーファー、イム・ゼーフェルデ・4・アー
- (72)発明者 グリーベナウ, ニルス  
ドイツ国、デ- 4 1 5 4 1・ドルマーゲン、クルファステンシュトラッセ・3 9
- (72)発明者 チュアン, ウェイ  
ドイツ国、デ- 4 0 7 8 9・モンハイム、スタッフェンベルクシュトラッセ・1 3
- 審査官 伊佐地 公美
- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 3 / 0 9 1 2 5 6 (WO, A 1)  
特表2 0 1 0 - 5 0 8 3 2 4 (JP, A)  
国際公開第2 0 1 6 / 0 1 2 4 8 5 (WO, A 1)  
特表2 0 0 4 - 5 0 7 4 4 2 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
A 6 1 P  
A 6 1 K  
CAplus / REGISTRY (STN)