

明 細 書

発明の名称：置換ピラゾロピリミジン化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、NLRP3インフラマソーム阻害活性を有する置換ピラゾロピリミジン化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等に関する。

背景技術

[0002] NLRP3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3)は、NLR (NOD-like receptors) ファミリーに属するパターン認識受容体であり、マクロファージ、ミクログリアなどの貪食系細胞だけでなく糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞などの非免疫細胞にも発現する。

[0003] NLRP3は、細胞障害因子 (ATP、HMGB1、S100、尿酸結晶、シリカなど) 特異的な分子パターンであるDAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) や、病原微生物 (ウイルス、細菌、真菌など) 特異的な分子パターンであるPAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) を認識し、これらの分子と結合して活性化される。

[0004] 活性化したNLRP3は、アダプタータンパク質であるASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 及びシステインプロテアーゼであるカスパーゼ1とタンパク-タンパク相互作用により会合し、細胞内タンパク複合体であるNLRP3インフラマソームを形成する。NLRP3インフラマソーム形成により、複合体内のカスパーゼ1は活性型に変換され、活性型カスパーゼ1は炎症誘発性サイトカインであるIL-1 β の前駆体であるproIL-1 β を活性型IL-1 β に、IL-18の前駆体であるproIL-18を活性型IL-18にそれぞれ変換する。細胞外に分泌された活性型IL-1 β は、周囲の細胞による炎症性サイトカイン・ケモカイン産生誘導やT細胞などの免疫細胞活性化を介し炎症反応を惹起する。

[0005] 多発性硬化症患者の脳及び脳脊髄液ではDAMPs量の増加 (非特許文献1) や

、病巣部のカスパーゼ1発現量、脳脊髄液中のIL-1 β 量の増加が認められた（非特許文献2）。また、本疾患の慢性進行期の病巣には活性化ミクログリアが存在し（非特許文献3）、DAMPsの刺激を受けた活性化ミクログリアは、IL-1 β などの炎症性サイトカインを産生して神経炎症や神経障害を誘発する（非特許文献4）。したがって、NLRP3インフラマソームは多発性硬化症の病態発現に関与すると考えられる。

[0006] ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（MOG; Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein）をマウスに感作して作製したMOG₃₅₋₅₅EAEモデルマウスでは、多発性硬化症に類似した運動機能障害が発現する。しかし、NLRP3ノックアウトマウスではMOG₃₅₋₅₅EAEモデルにおいて運動機能障害の発症が抑制される（非特許文献5）。また、銅キレート化合物であるクプリゾンマウスに投与して作製したクプリゾンモデルマウスでは、多発性硬化症に類似した中枢神経の脱髄が発現するが、NLRP3ノックアウトマウスではクプリゾンモデルにおいて脱髄進行が遅延する（非特許文献6）。NLRP3インフラマソーム阻害薬であるJC-171はMOG₃₅₋₅₅EAEモデルにおいて、発症後投与において運動機能障害を抑制した（非特許文献7）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は多発性硬化症の治療薬となると考えられる。

[0007] 慢性腎臓病患者の腎臓においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献8、9）。さらに、非臨床慢性腎臓病モデルである5/6腎臓摘出モデルにおいて、NLRP3ノックアウトによるタンパク尿および尿細管間質線維化の抑制効果が報告されている（非特許文献10）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は慢性腎臓病の治療薬となると考えられる。

[0008] 炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者の腸において、NLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献11）。NLRP3の活性化により産生されるIL-1 β は、IBD患者の腸粘膜において増加しており、大腸部位からのIL-1 β 分泌量増加は、病態の悪化と正の相関が認められていることが報告されている（非特許文献11）。また、イン

フラマソーム活性を負に制御するCARD8の機能不全によって、クローン病への感受性が高まること、NLRP3インフラマソームが活性化し単球からのIL-1 β 産生が亢進することが報告されている（非特許文献12）。大腸炎モデルであるTNBS誘発大腸炎モデルにおいて、NLRP3欠損は、腸病態を抑制することが報告されている（非特許文献13）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は炎症性腸疾患の治療薬になると考えられる。

[0009] 心筋梗塞患者の冠状動脈の動脈硬化部位においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献14）。また、動脈硬化症モデルである高脂肪食負荷low-density lipoprotein receptor (LDL)受容体欠損マウスにおいて、NLRP3ノックアウトによる病変形成の抑制効果が報告されている（非特許文献15）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は動脈硬化症の治療薬となると考えられる。

[0010] クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome）は、NLRP3遺伝子の活性化変異により起こる自己炎症性疾患の総称であり、軽症型の家族性寒冷性自己炎症性症候群（FCAS: Familial cold autoinflammatory syndrome）、中等症のマックルウェルズ症候群（Muckle-Well's Syndrome MWS）、重症型の慢性乳児神経皮膚関節症候群（CINCA: Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome）又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID: Neonatal onset multisystem inflammatory disease）の3病型に分類される（非特許文献16）。CAPSにおいては、NLRP3遺伝子の200以上の突然変異が報告されている（非特許文献17）。これらのNLRP3遺伝子変異は、活性化シグナルが存在しない状態でもNLRP3インフラマソームの形成と活性化がおこる。CAPS関連NLRP3変異を発現するマウスでは、NLRP3インフラマソームおよび下流シグナル伝達分子であるIL-1 β およびIL-18に依存した全身性の致死的な炎症を示す（非特許文献18）。CAPS関連NLRP3変異発現マウス系統において、NLRP3インフラマソーム阻害薬であるCY-09は全身性の致死的炎症を抑制し生存率を改善した（非特許文献19）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はCAPSの治療薬となると考えられる。

。

- [0011] 非アルコール性脂肪肝炎（NASH: nonalcoholic steato-hepatitis）患者の肝臓組織中においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献20）。また、NASHモデルであるコリン欠乏アミノ酸置換食負荷モデルにおいて、NLRP3ノックアウトにより肝線維化の抑制効果が報告されている（非特許文献20）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はNASHの治療薬となると考えられる。
- [0012] 痛風・痛風性関節炎においては、関節および関節周囲組織に沈着した尿酸結晶が炎症を惹起する（非特許文献21）。尿酸結晶は、マクロファージのNLRP3を活性化してIL-1 β 及びIL-18を産生させる（非特許文献22）。関節内尿酸注入関節炎モデルにおいてNLRP3インフラマソーム阻害薬であるOLT1177は関節炎を抑制した（非特許文献23）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は痛風・痛風性関節炎の治療薬となると考えられる。
- [0013] 関節リウマチ患者の関節滑膜、末梢血単核細胞においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献24）。また、関節リウマチモデルであるコラーゲン誘発性関節炎においても、滑膜におけるNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献25）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は関節リウマチの治療薬となると考えられる。
- [0014] 接触性皮膚炎を誘発するトリニトロクロロベンゼンは、NLRP3活性化を介してヒト皮膚ケラチノサイトからのIL-1 β 産生を増加させ、接触性皮膚炎モデルであるトリニトロクロロベンゼン誘発皮膚炎モデルにおいても、NLRP3ノックアウトにより皮膚炎の発症が抑制されることが報告されている（非特許文献26）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は接触性皮膚炎の治療薬となると考えられる。
- [0015] ドライアイ患者の涙液や眼表面においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献27、28）。また、培養ヒト角膜上皮細胞に高浸透圧ストレスを負荷しドライアイ状態を誘発すると、NLRP3

インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇とIL-1 β 産生増加が認められ、NLRP3遺伝子のノックダウンによりIL-1 β 産生が抑制されることが報告されている（非特許文献28）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はドライアイの治療薬となると考えられる。

[0016] 急性心筋梗塞患者の心筋組織に浸潤したマクロファージ、好中球においてNLRP3インフラマソームのASCドメインの発現上昇が報告されている（非特許文献29）。また、心筋梗塞モデルである虚血再灌流モデルにおいて、梗塞部位におけるNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が認められ、NLRP3遺伝子のノックダウンにより梗塞面積の減少と心筋収縮力低下が抑制されることが報告されている（非特許文献30）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は急性心筋梗塞など虚血性心疾患の治療薬となると考えられる。

[0017] 全身性エリテマトーデス（SLE: systemic lupus erythematosus）患者の血清や糸球体において、IL-1 β 、又はIL-18の発現が増加し（非特許文献31、32）、マクロファージにおいてはNLRP3遺伝子の発現とIL-1 β の産生が増加することが報告されている（非特許文献33）。また、NLRP3遺伝子の活性化変異を有するNlrp3-R258Wマウスでは、プリスタンの投与で発現するループス腎炎様症状が増悪する（非特許文献34）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はSLE治療薬となると考えられる。

[0018] 上記疾患の他にも、NLRP3インフラマソーム阻害薬によって有効性が期待される疾患として、全身型若年性特発性関節炎（非特許文献35）、再発性心膜炎（非特許文献36）、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）（非特許文献37）、シュニッツラー症候群（非特許文献38）、IL-1受容体拮抗分子欠損症（非特許文献39）、家族性地中海熱（非特許文献40）、メバロン酸キナーゼ欠損症（非特許文献40）、高IgD症候群（非特許文献40）、TNF受容体関連周期性症候群（非特許文献40）、ベーチェット病（非特許文献41）、肺がん（非特許文献42）などが挙げられる。これら疾患は、canakinumabなどの抗IL-1 β

抗体やrilonceptなどのIL-1阻害薬による治療効果が報告されている。NLRP3インフラマソームはIL-1 β などの炎症性サイトカインの産生に関与することから、NLRP3インフラマソーム阻害薬はこれら疾患の治療薬になると考えられる。

- [0019] NLRP3 rs10733113遺伝子型は、乾癬患者に有意に増加しており、乾癬への感受性が高まっていることが報告されている（非特許文献43）。また、乾癬モデルであるIL-23誘発乾癬モデルにおいて、NLRP3欠損は乾癬症状を抑制することが報告されている（非特許文献44）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、乾癬の治療薬になると考えられる。
- [0020] NLRP3インフラマソーム活性化と関連する痛風やアテローム性硬化症（動脈硬化症）及び慢性腎臓病において、高血圧を伴う。NLRP3欠損は、マウス左腎動脈狭窄モデルにおける高血圧を抑制することが報告されている（非特許文献45）。また、NLRP3インフラマソーム阻害薬であるMCC950は、deoxycorticosterone acetate食塩マウスモデルにおける高血圧を抑制することが報告されている（非特許文献46）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は高血圧の治療薬になると考えられる。
- [0021] 糖尿病性網膜症患者の増殖膜においてNLRP3の発現が亢進していることが報告されている（非特許文献47）。また、糖尿病性網膜症モデルであるSTZ誘発網膜症モデルにおいて、NLRP3の発現が亢進している（非特許文献48）。本モデルにおいて、NLRP3 shRNAによるNLRP3発現低下は、IL-1 β 及びVEGF分泌減少、神経節細胞量増加、及び網膜障害回復を示すことが報告されている（非特許文献49）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、糖尿病性網膜症の治療薬になると考えられる。
- [0022] アルツハイマー病患者、MCI（軽度認知障害）患者、及びアルツハイマー病モデルマウスであるAPP/PS1 マウスでは、脳におけるNLRP3インフラマソーム活性化が生じ、APP/PS1 マウスにおけるNLRP3欠損によって、空間記憶障害の発現が抑制される（非特許文献50）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、APP/PS1 マウスにおいて、ミクログリアにおけるNLRP3活性化を抑制し、認知機能障

害を改善する（非特許文献51）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はアルツハイマー病及びMCI治療薬になると考えられる。

[0023] パーキンソン病患者、及びパーキンソン病病態モデルである α -synuclein PFF (pre-formed fibril) 注入マウスの黒質においては、ミクログリアにおけるNLRP3インフラマソーム関連分子の発現増加とNLRP3インフラマソーム活性化が生じる（非特許文献52）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、 α -synuclein PFF注入マウスにおいて、黒質におけるNLRP3活性化を抑制し、黒質のドパミンニューロンの神経細胞死を抑制する（非特許文献52）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はパーキンソン病治療薬になると考えられる。

[0024] ハンチントン病患者では、NLRP3インフラマソーム関連サイトカインであるIL-1 β の脳脊髄液中濃度が増加する（非特許文献53）。ハンチントン病の病態モデルであるR6/2マウスにおいて、線条体でのNLRP3インフラマソーム発現量は増加する（非特許文献54）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、R6/2マウスの線条体におけるNLRP3インフラマソーム活性化を抑止し、線条体における神経細胞死を抑制し、症状進行を抑制する（非特許文献55）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はハンチントン病治療薬になると考えられる。

[0025] 筋萎縮性側索硬化症（ALS: Amyotrophic lateral sclerosis）患者の脊髄では、NLRP3インフラマソーム、IL-18、及び活性型caspase 1の発現が増加する（非特許文献56）。ALSモデルマウスであるSOD1G93Aマウス及びTDP-43Q331Kマウスの脊髄では、IL-1 β 、Nlrp3、Pycard、及びCasp1のmRNA発現が増加する（非特許文献57）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、SOD1G93A及びTDP-43タンパクが誘導するミクログリアにおけるNLRP3活性化を抑制し、IL-1 β 産生を低下させる（非特許文献57）。SOD1G93Aマウスにおいて、IL-1 β もしくはcaspase1を欠損させると生存期間が延長し、IL-1 β 受容体抗体を投与すると病態進行が抑制され、生存期間が延長する（非特許文献58）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はALS治療薬になると考えられる。

[0026] 外傷性脳損傷（TBI; traumatic brain injury）患者の脳組織や脳脊髄液中

では、NLRP3インフラマソームの発現量が増加する（非特許文献59、60）。TBIモデルラットの脳組織では、NLRP3インフラマソームの発現量が増加し、IL-1 β やIL-18の発現量も増加する（非特許文献61）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、TBIモデルマウスにおけるIL-1 β 産生を抑制し、脳外傷後の神経症状発現を抑制する（非特許文献62）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はTBI治療薬になると考えられる。

[0027] 脳梗塞患者、脳梗塞モデルである中大脳動脈閉塞（MCAO ; middle cerebral artery occlusion (MCAO)）マウス、及び脳内出血モデルラットの脳組織においては、NLRP3インフラマソーム、IL-1 β 、及びIL-18の発現が増加する（非特許文献63、64）。また、NLRP3阻害薬であるMCC950は、MCAOモデル、脳内出血モデルラットにおいて神経保護作用を示した。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、脳梗塞治療薬および脳出血治療薬になると考えられる。

[0028] 側頭葉てんかん患者の脳組織、及びPilocarpine誘発てんかんモデルマウスでは、NLRP3インフラマソームの発現が増加する（非特許文献65、66）。また、Pilocarpine誘発てんかんモデルマウスにおいて、NLRP3インフラマソームの欠損及びNLRP3阻害薬であるMCC950投与は、てんかん発現の原因となる海馬神経細胞のアポトーシスを抑制する（非特許文献66）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、てんかん治療薬になると考えられる。

[0029] うつ病患者の末梢血中では、NLRP3インフラマソーム発現量、IL-1 β 濃度、及びIL-18濃度が増加し、IL-1 β 濃度とうつ病症状スコアは相関を示す（非特許文献67）。うつ病の病態モデルであるLPS誘発モデル、慢性ストレス誘発モデル、又は社会敗北モデルにおいて、脳組織中のNLRP3インフラマソーム、IL-1 β 、又はIL-18の発現量の増加やNLRP3インフラマソーム活性化が生じる（非特許文献68、69、70）。また、病態モデルにおいて、NLRP3阻害薬であるMCC950の投与やNLRP3欠損は、うつ症状の改善作用を示す（非特許文献69、70）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、うつ病治療薬になると考えられる。

- [0030] 自閉スペクトラム症 (ASD; Autism Spectrum Disorder) 患者の末梢血では、NLRP3インフラマソーム発現量やIL-1 β 、及びIL-18濃度が増加する（非特許文献71）。Maternal immune activation (MIA) モデルでは妊娠動物へのPolyIC投与により子にASD症状が発現するが、本モデルの胎児脳においてIL-1 β 発現が増加し、NLRP3阻害薬であるMCC950を母体に投与すると、子のASD症状発現が抑制される（非特許文献72）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、ASD治療薬になると考えられる。
- [0031] 脊髄を損傷させたマウスの脊髄では、NLRP3インフラマソーム、又はIL-1 β 発現が増加し、NLRP3活性化が認められる（非特許文献73、74）。また、NLRP3阻害薬であるMCC950投与を脊髄損傷後のマウスに投与すると、脊髄におけるNLRP3活性化やIL-1 β 発現を抑制し、運動機能の回復が促進される（非特許文献73）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、脊髄損傷の治療薬になると考えられる。
- [0032] 敗血症モデル動物である腸管穿孔モデルでは、脳内におけるNLRP3インフラマソーム、又はIL-1 β の発現増加と活性化が起こり、海馬神経細胞の障害や、敗血症性脳症の症状である記憶障害を呈する（非特許文献75、76）。NLRP3阻害薬であるMCC950を腸管穿孔モデルに投与すると、NLRP3インフラマソーム活性化が抑制され、記憶障害が改善する（非特許文献76）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、敗血症性脳症の治療薬になると考えられる。
- [0033] 神経障害性疼痛モデル動物であるchronic constriction injury (CCI)モデルでは、脊髄内グリア細胞やニューロンにおいてIL-1 β やNLRP3インフラマソーム関連分子の発現量が増加する（非特許文献77）。また、抗がん剤誘発神経障害における神経障害性疼痛モデルであるパクリタキセル誘発疼痛モデルにおいては、脊髄後根神経節や座骨神経において、NLRP3インフラマソーム関連分子の発現量が増加する（非特許文献78）。また、三叉神経痛モデル動物においては、脊髄後角におけるNLRP3インフラマソーム発現量が増加し、脊髄内NLRP3を欠損させることで、脊髄内NLRP3インフラマソーム活性化及び

機械的刺激に対するアロディニアが抑制される（非特許文献79）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、神経障害性疼痛の治療薬になると考えられる。

[0034] SARS-CoV-2を感染させたマウスでは、肺組織においてIL-1 β やNLRP3インフラマソーム関連分子の発現量の増加が認められる。その一方、NLRP3ノックアウトマウスではそれら発現量の増加は認められず、SARS-CoV-2に起因する重篤な呼吸器炎症は抑制される。また、SARS-CoV-2を感染させたマウスにNLRP3阻害薬であるMCC950を投与すると、肺におけるNLRP3インフラマソームの活性化や過剰な免疫反応が抑制される（非特許文献80）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、SARS-CoV-2に起因するCOVID-19の治療薬になると考えられる。

[0035] タウ蛋白変異を有する前頭側頭型認知症患者の脳皮質において、NLRP3インフラマソームのASCドメイン及び成熟IL-1 β タンパクの増加が報告されている（非特許文献81）。また、前頭側頭型認知症モデルであるTau22マウス（ヒト変異タウタンパク発現マウス）の脳皮質においても、NLRP3インフラマソームのASCドメイン及び切断後caspase1の増加が報告され、NLRP3ノックアウトによりタウ病変形成の抑制効果及び認知機能低下の抑制作用も報告されている（非特許文献81）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は前頭側頭型認知症の治療薬になると考えられる。

[0036] NLRP3遺伝子の活性化変異により起こるNLRP3関連自己炎症性疾患（NLRP3-AID）の患者において、加齢黄斑変性症（AMD）の発症原因物質と考えられるドルーゼンの形成が認められた（非特許文献82）。また、加齢黄斑変性症モデルの一つであるAlu RNA誘発網膜色素上皮細胞変性モデルにおいて、NLRP3阻害剤は網膜色素上皮細胞の変性を抑制した（非特許文献83）。加齢黄斑変性症の別モデルであるレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、NLRP3阻害剤は血管新生を抑制した（非特許文献83）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、加齢黄斑変性症の治療薬になると考えられる。

[0037] 糖尿病黄斑浮腫の患者では、糖尿病により網膜血管透過性が亢進し、血液

の成分が網膜内に漏れ出す（非特許文献84）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、STZ誘発糖尿病マウスにおいて、亢進した網膜血管透過性を改善した（非特許文献85）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は糖尿病黄斑浮腫の治療薬になると考えられる。

[0038] 遺伝性一過性角膜内皮炎は、NLRP3遺伝子の活性化変異により起こるクリオピリン関連周期熱症候群の1つである（非特許文献86）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は遺伝性一過性角膜内皮炎の治療薬になると考えられる。

先行技術文献

非特許文献

[0039] [非特許文献1] Andersson, A et al., Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. *J Leukoc Biol.*, 2008, Vol 84 (5), p.1248-55

[非特許文献2] Voet, S et al., A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation. *Nat Commun.*, 2018, Vol 9(1), p2036.

[非特許文献3] Politis, M et al., Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology*, 2012, Vol 79(6), p523-30.

[非特許文献4] Hernandez-Pedro, N et al., PAMP-DAMPs interaction mediates development and progression of multiple sclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2016, Vol 8, p13-28.

[非特許文献5] Denis, G et al., NLRP3 Plays a Critical Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Mediating Th1 and Th17 Responses. *J Immunol.*, 2010, Vol 185 (2) p974-981

[非特許文献6] Jha, S et al., The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. *J Neurosci.*, 2010 Vol 30(47), p15811-20

[非特許文献 7] Guo, C et al., Development and Characterization of a Hydroxyl-Sulfonamide Analogue, 5-Chloro-N-[2-(4-hydroxysulfamoyl-phenyl)-ethyl]-2-methoxy-benzamide, as a Novel NLRP3 Inflammasome Inhibitor for Potential Treatment of Multiple Sclerosis. ACS Chem Neurosci. , 2017, Vol 8(10), p2194-2201

[非特許文献 8] Akosua Vilaysane et al., The NLRP3 Inflammasome Promotes Renal Inflammation and Contributes to CKD. J Am Soc Nephrol. 2010 Oct; 21(10): 1732-1744.

[非特許文献 9] Shahzad K et al., Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. Kidney Int. 2015 Jan;87(1):74-84.

[非特許文献 10] Gong W et al., NLRP3 deletion protects against renal fibrosis and attenuates mitochondrial abnormality in mouse with 5/6 nephrectomy. Am J Physiol Renal Physiol. 2016 May 15;310(10):F1081-8

[非特許文献 11] Ranson N et al., NLRP3-dependent and -independent processing Interleukin-1 β in active Ulcerative colitis. Int J Mol Sci 2018: 20pii:E57.

[非特許文献 12] Mao L et al., Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease. J Clin Invest 2018: vol 128:1793-1806.

[非特許文献 13] Bauer c. et al., Protective and aggravating effects of NLRP3 inflammasome activation in IBD models : influence of genetic and environmental factors. Dig.Dis 2012 vol 30 suppl 1 82-90.

[非特許文献 14] Paramel V G et al., NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2016 May 20;5(5):e003031.

[非特許文献 15] Duewell P et al., NLRP3 inflammasomes are required

red for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1357-61.

[非特許文献 1 6] Broderick L et al., The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:395-424.

[非特許文献 1 7] Sarrauste M C et al., INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res*. 2003 Jan 1;31(1):282-5.

[非特許文献 1 8] Brydges SD et al., Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest*. 2013 Nov;123(11):4695-705.

[非特許文献 1 9] Jiang H et al., Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med*. 2017 Nov 6;214(11):3219-3238.

[非特許文献 2 0] Wree A et al., NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)*. 2014 Oct;92(10):1069-82.

[非特許文献 2 1] So AK et al., Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov;13(11):639-647.

[非特許文献 2 2] Martinon F et al., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41.

[非特許文献 2 3] Marchetti C et al., NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 3;20(1):169.

[非特許文献 2 4] Mathews RJ et al., Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1202-1

0.

[非特許文献 2 5] Zhang Y et al., NLRP3 Inflammasome Plays an Important Role in the Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9656270.

[非特許文献 2 6] Watanabe H et al., Activation of the IL-1 β -processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007 Aug;127(8):1956-63.

[非特許文献 2 7] Niu L et al., Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients. *PLoS One.* 2015 May 11;10(5):e0126277.

[非特許文献 2 8] Zheng Q et al., Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Exp Eye Res.* 2015 May;134:133-40.

[非特許文献 2 9] Kawaguchi M et al., Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011 Feb 15;123(6):594-604.

[非特許文献 3 0] Sandanger O et al., The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2013 Jul 1;99(1):164-74.

[非特許文献 3 1] Dellalibera-Joviliano R et al., Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):485-92.

[非特許文献 3 2] Tucci M et al., Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):251-62.

[非特許文献 3 3] Yang CA et al., Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology*

gy (Oxford). 2015 Feb;54(2):324-31.

[非特許文献 3 4] Lu A et al., Hyperactivation of the NLRP3 Inflammasome in Myeloid Cells Leads to Severe Organ Damage in Experimental Lupus. J Immunol. 2017 Feb 1;198(3):1119-1129.

[非特許文献 3 5] Ruperto N et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2396-406.

[非特許文献 3 6] Klein AL et al., Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. N Engl J Med. 2021 Jan 7; 384(1):31-41.

[非特許文献 3 7] Junge G et al., Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). Seminars in Arthritis Rheumatism 2017 Oct; 47(2):295-302.

[非特許文献 3 8] Krause K et al., Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4):1311-1320.

[非特許文献 3 9] Garg M et al., Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. JCI Insight. 2017 Aug 17;2(16).

[非特許文献 4 0] De Benedetti F et al., Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1908-1919.

[非特許文献 4 1] Emmi G et al., Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. Clin. Rheumatol., 35 (2016), pp. 1281-1286.

[非特許文献 4 2] Ridker P.M. et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. Lancet (2017) 390 1833-42

[非特許文献 4 3] M Carlstrom et al., Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol*. (2012) 21:932-7.

[非特許文献 4 4] J. A Diaz-Perez et al., Extracellular ATP and IL-23 Form a Local Inflammatory Circuit Leading to the Development of a Neutrophil-Dependent Psoriasiform Dermatitis. *J Invest Dermatol*. (2018) 138:2595-605.

[非特許文献 4 5] Wang Q et al., Renin-Dependent Hypertension in Mice Requires the NLRP3-Inflammasome. *J. Hypertens* (2014) 3:187.

[非特許文献 4 6] Krishnan S M et al., Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc. Res.* (2019) 154: 776-787.

[非特許文献 4 7] Zhang Y et al., Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 20; 8(7):e2941.

[非特許文献 4 8] Sheng Li et al., Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation. *Exp Anim.* 2019 May 8;68(2):221-231.

[非特許文献 4 9] Guangrui Chai et al., NLRP3 Blockade Suppresses Pro-Inflammatory and Pro-Angiogenic Cytokine Secretion in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Aug 25;13:3047-3058.

[非特許文献 5 0] Heneka MT et al., NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013 Jan 31;493(7434):674-8.

[非特許文献 5 1] Dempsey C et al., . Inhibiting the NLRP3 inflam

masome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun*. 2017 Mar; 61:306-316.

[非特許文献 5 2] Gordon R et al., Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*. 2018 Oct 31;10(465):eaah4066.

[非特許文献 5 3] Rodrigues FB et al., Cerebrospinal Fluid Inflammatory Biomarkers Reflect Clinical Severity in Huntington's Disease. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0163479.

[非特許文献 5 4] Paldino E et al., Pyroptotic cell death in the R6/2 mouse model of Huntington's disease: new insight on the inflammasome. *Cell Death Discov*. 2020 Jul 31;6:69.

[非特許文献 5 5] Chen KP et al., A selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic approach for neuroprotection in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neuroinflammation*. 2022 Feb 26;19(1):56.

[非特許文献 5 6] Johann S et al., NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia*. 2015 Dec;63(12):2260-73.

[非特許文献 5 7] Deora V et al., The microglial NLRP3 inflammasome is activated by amyotrophic lateral sclerosis proteins. *Glia*. 2020 Feb;68(2):407-421.

[非特許文献 5 8] Meissner F et al., A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 β accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 20;107(29):13046-50.

[非特許文献 5 9] Lin C et al., Omega-3 fatty acids regulate NLRP3 inflammasome activation and prevent behavior deficits after traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2017 Apr;290:115-122.

[非特許文献 6 0] Wallisch JS et al., Cerebrospinal Fluid NLRP3 is Increased After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children. *Neurocrit Care*. 2017 Aug;27(1):44-50.

[非特許文献 6 1] Liu HD et al., Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model. *Neurochem Res*. 2013 Oct;38(10):2072-83.

[非特許文献 6 2] Ismael S et al., MCC950, the Selective Inhibitor of Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Protein-3 Inflammasome, Protects Mice against Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018 Jun 1;35(11):1294-1303.

[非特許文献 6 3] Fann DY et al., Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis*. 2013 Sep 5;4(9):e790.

[非特許文献 6 4] Feng L et al., P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: involvement of peroxynitrite. *J Neuroinflammation*. 2015 Oct 17;12:190.

[非特許文献 6 5] Yue J et al., NLRP3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress in the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy: molecular insights into their interdependence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 Dec;46(7):770-785.

[非特許文献 6 6] Wu C et al., The Role of NLRP3 and IL-1 β in Refractory Epilepsy Brain Injury. *Front Neurol*. 2020 Feb 7;10:1418.

[非特許文献 6 7] Alcocer-Gomez E et al., NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2014 Feb;36:111-7.

[非特許文献 6 8] Zhang Y et al., Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors.

CNS Neurosci Ther. 2014 Feb;20(2):119-24.

[非特許文献 6 9] Iwata M et al., Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. Biol Psychiatry. 2016 Jul 1;80(1):12-22.

[非特許文献 7 0] Li W et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome with MCC950 prevents chronic social isolation-induced depression-like behavior in male mice. Neurosci Lett. 2021 Nov 20;765:136290.

[非特許文献 7 1] Saresella M et al., Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. Brain Behav Immun. 2016 Oct;57:125-133.

[非特許文献 7 2] Szabo D et al., Maternal P2X7 receptor inhibition prevents autism-like phenotype in male mouse offspring through the NLRP3-IL-1 β pathway. Brain Behav Immun. 2022 Mar;101:318-332.

[非特許文献 7 3] Amo-Aparicio J et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome by OLT1177 induces functional protection and myelin preservation after spinal cord injury. Exp Neurol. 2022 Jan;347:113889.

[非特許文献 7 4] Jiao J et al., MCC950, a Selective Inhibitor of NLRP3 Inflammasome, Reduces the Inflammatory Response and Improves Neurological Outcomes in Mice Model of Spinal Cord Injury. Front Mol Biosci. 2020 Mar 3;7:37.

[非特許文献 7 5] Ding H et al., Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in rats with sepsis-associated encephalopathy. CNS Neurosci Ther. 2022 Feb;28(2):247-258.

[非特許文献 7 6] Fu Q et al., NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Pyroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. Inflammation. 2019 Feb;42(1):306-318.

[非特許文献 7 7] Xu L et al., MiR-34c Ameliorates Neuropathic Pain by Targeting NLRP3 in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury. *Neuroscience*. 2019 Feb 10;399:125-134.

[非特許文献 7 8] Jia M et al., Activation of NLRP3 inflammasome in peripheral nerve contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain. *Mol Pain*. 2017 Jan-Dec;13:1744806917719804.

[非特許文献 7 9] Sun X et al., The NLRP3-related inflammasome modulates pain behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Life Sci*. 2021 Jul 15;277:119489.

[非特許文献 8 0] Zeng J et al., Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome suppresses immune overactivation and alleviates COVID-19 like pathology in mice. *EBioMedicine*. 2022 Jan;75:103803.

[非特許文献 8 1] Ising C, et al., NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*. 2019 Nov; 575(7784): 669-673.

[非特許文献 8 2] Bing Li, et al., Early onset drusen and RPE dysfunction in a patient with NLRP3-AID, *Ocul Immunol Inflamm*. 2022 Nov 17;1-4.

[非特許文献 8 3] Benjamin J Fowler, et al., Nucleoside reverse transcriptase inhibitors possess intrinsic anti-inflammatory activity, *Science*. 2014 Nov 21;346(6212):1000-3.

[非特許文献 8 4] 船津 英陽, 黄斑浮腫の治療の進歩, *糖尿病* 48(10): 721-723, 2005.

[非特許文献 8 5] Keke Ge, et al., Down-expression of the NLRP3 inflammasome delays the progression of diabetic retinopathy, *Microvasc Res*. 2022 Jan;139:104265.

[非特許文献 8 6] Joni A Turunen, et al., Keratoendotheliitis Fugax Hereditaria: A Novel Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused

by a Mutation in the Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich Repeat Family, Pyrin Domain-Containing 3 (NLRP3) Gene,
Am J Ophthalmol. 2018 Apr;188:41-50.

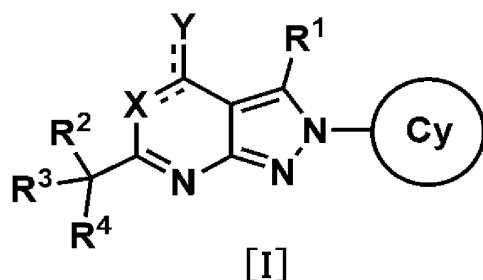
発明の概要

[0040] 本発明は、NLRP3インフラマソーム阻害活性を有する置換ピラゾロピリミジン化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等を提供する。すなわち、本発明は、以下に例示する態様を含む。

[0041] [項 1]

式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩（以下、本明細書において「式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩」を「化合物 [I] 」ともいう）。

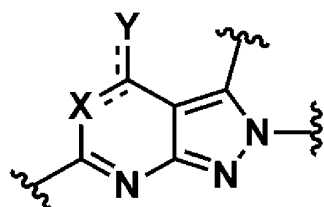
[化1]



{式中、

部分構造：

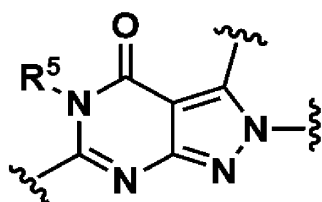
[化2]



は、

(1) 式：

[化3]



〔式中、

R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、

（a）カルボキシ、

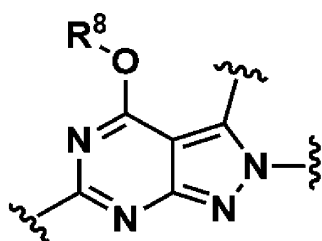
（b） $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、又は

（c） $-CO-NR^6R^7$ （ここで、 R^6 及び R^7 は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである）、で置換されてもよい〕である〕

で示される構造、又は

（2）式：

[化4]



（式中、

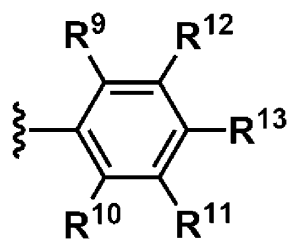
R^8 は、 C_{1-4} アルキルである）

で示される構造であり、

環基C_yは、

（1）式：

[化5]



(式中、

R⁹及びR¹⁰は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい）、(c) C₁₋₄アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C₁₋₄ハロアルキル、又は(f) -O-C₁₋₄ハロアルキル、であり、R¹¹及びR¹²は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C₁₋₄アルキル、又は(c) C₁₋₄ハロアルキル、であり、R¹³は、

(a) 水素、

(b) C₁₋₄アルキル、(c) C₁₋₄アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C₁₋₆ハロアルキル、(f) -O-C₁₋₄ハロアルキル、又は(g) C₃₋₆シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい）、であるか、あるいは

R^{13} は R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒に、

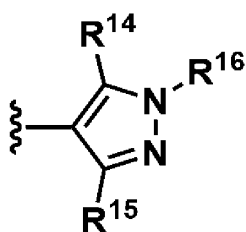
(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を1又は2個含有する、5から7員のヘテロシクロアルケン
を形成してもよい)

で示される基、又は

(2) 式：

[化6]



(式中、

R^{14} 及び R^{15} は各々独立して、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである)

で示される基、であり、

R^1 は、

(1) 水素、

(2) シアノ、

(3) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(4) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(5) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立して、

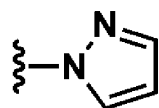
(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
- (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (8) $-OR^{17}$ (ここで、 R^{17} は、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルである)、
- (9) C_{3-6} シクロアルキル、
- (10) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、オキソで置換されてもよい)、又は
- (11) 式：

[化7]



で示される基であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

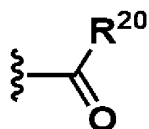
- (a) シアノ、
- (b) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、
- (1) シアノ、
 - (2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、
 - (4) ハロゲン、及び
 - (5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、 かなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、
- (c) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、
- (1) ヒドロキシ、
 - (2) C_{1-4} アルキル、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (4) ハロゲン、 かなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、
- (d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、7 から 9 員の飽和縮合ヘテロ環基 {ここで、該縮合ヘテロ環基は、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい}、
- (e) 5 から 8 員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、
- (f) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル (ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい)、

(g) C_{5-6} シクロアルケニル、

(h) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル、又は

(i) 式：

[化8]



{式中、 R^{20} は、

(1) C_{1-4} アルキル、又は

(2) $-NR^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) C_{1-4} ハロアルキル、又は

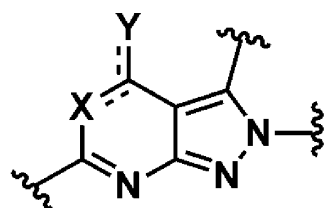
(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である)、である}

で示される基を形成してもよい}

[項2]

部分構造：

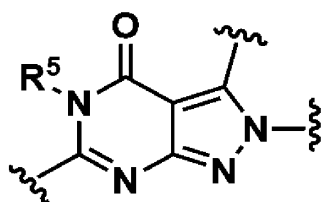
[化9]



が、

(1) 式：

[化10]



(式中、R⁵は項1と同義である)

で示される構造である、項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項3]

R¹が水素である、項1又は2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

[項4]

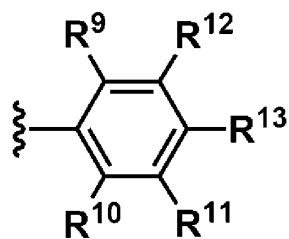
R⁵が水素である、項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項5]

環基C_yが、

(1) 式：

[化11]



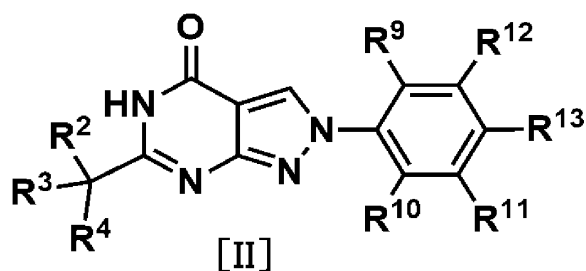
(式中、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³は項1と同義である)

で示される基である、項1から4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項6]

式[11]で示される、項1から5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化12]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は項1と同義である)

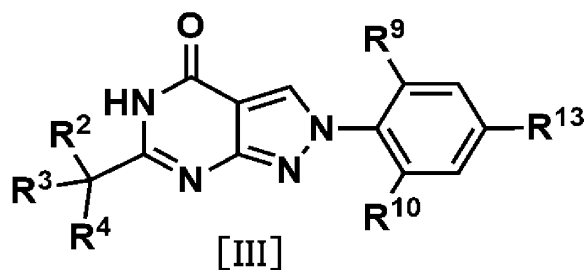
[項7]

R^{11} 及び R^{12} が水素である、項1から6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項8]

式 [I I I] で示される、項1から7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化13]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{13} は項1と同義である)

[項9]

R^9 及び R^{10} のうち少なくとも1つが

(1) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(2) C_{1-4} アルコキシ、

(3) ハロゲン、

(4) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(5) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキルである、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 10]

R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、

(4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、

(b) フェニル、又は

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、

(5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(6) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(7) C_{3-6} シクロアルキル、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-\text{CO}-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内1つが1又は2個のオキソで置換されてもよい〕、

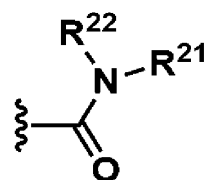
(c) 5から8員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から8員の架橋ヘテロシクロアルキル (ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい)、

(e) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル、又は

(f) 式：

[化14]



{式中、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

- (1) 水素、
 - (2) C_{1-4} アルキル、
 - (3) C_{1-4} ハロアルキル、又は
 - (4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である}
- で示される基を形成してもよい、項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項11]

R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、又は
- (5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、であるか、あるいは、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、
 - (a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、
 - (1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

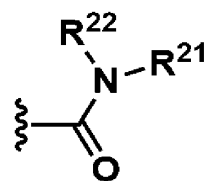
(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよいか、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、又は

(c) 式：

[化15]



{式中、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

(1) 水素、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} ハロアルキル、又は

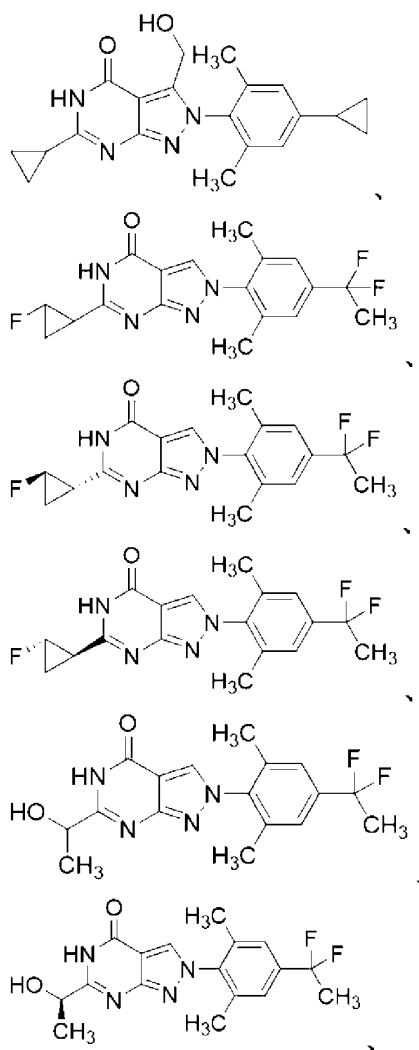
(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、である}

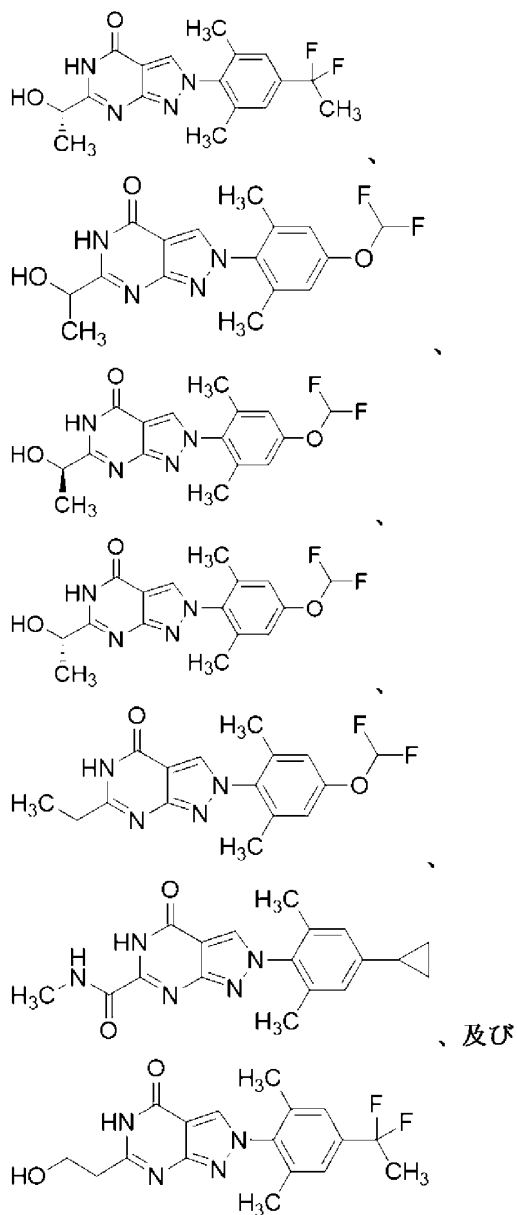
で示される基を形成してもよい、項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 12]

下記構造式：

[化16]



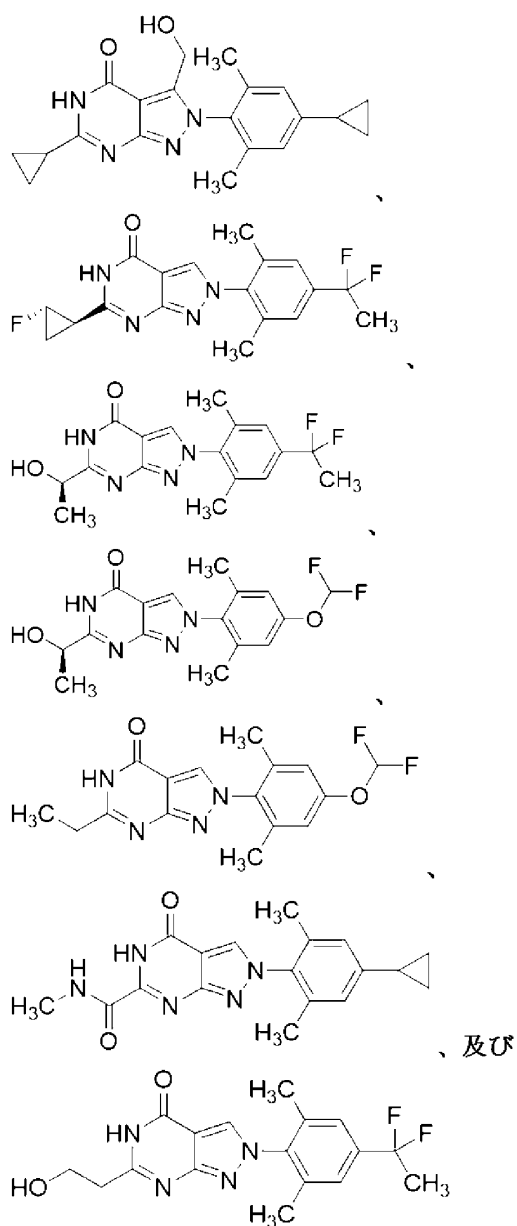


からなる群から選択される、項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 1 3]

下記構造式：

[化17]



からなる群から選択される、項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 1 4]

項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[項 1 5]

項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、NLRP3インフラマソーム阻害剤。

[項 1 6]

項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[項 1 7]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 1 6 に記載の治療剤又は予防剤。

[項 1 8]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 1 6 に記載の治療剤又は予防剤。

[項 1 9]

治療上有効量の項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬

上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、NLRP3インフラマソームを阻害する方法。

[項 20]

治療上有効量の項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[項 21]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 20 に記載の方法。

[項 22]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 20 に記載の方法。

[項 23]

NLRP3インフラマソーム阻害剤を製造するための項 1 から 13 のいずれか一

項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項 2 4]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項 2 5]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 2 4 に記載の使用。

[項 2 6]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 2 4 に記載の使用。

[項 2 7]

NLRP3インフラマソームの阻害に使用するための、項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 28]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 29]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 28 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 30]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 28 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 31]

項 14 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッ

クルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用パッケージ。

[項32]

項14に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より

選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用キット。

[項 1 6 A]

項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[項 1 7 A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 1 6 Aに記載の治療剤又は予防剤。

[項 1 8 A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 1 6 Aに記載の治療剤又は予防剤。

[項 1 9 A]

治療上有効量の項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[項 2 0 A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 1 9 Aに記載の方法。

[項 2 1 A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 1 9 Aに記載の方法。

[項 2 2 A]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候

群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項23A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項22Aに記載の使用。

[項24A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項22Aに記載の使用。

[項25A]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関

節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項26A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項25Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項27A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項25Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項28A]

項14に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中

海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用パッケージ。

[項 2 9 A]

項 1 4 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用キット。

発明を実施するための形態

[0042] 本明細書における用語の定義は以下の通りである。

[0043] 化学式における以下：

[化18]



の波線は、当該化学式で示される構造又は基の結合部位を示す。

[0044] 「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数1から4の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₄アルキル」には、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、及びtert-ブチルが含まれる。好ましくは、メチル、及びエチルである。より好ましくは、メチルである。

[0045] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1から6の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₆アルキル」には、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、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、及び2-エチルブチルが含まれる。好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、及びイソペンチルである。より好ましくは、メチルである。

[0046] 「C₁₋₄アルコキシ」とは、上記「C₁₋₄アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C₁₋₄アルコキシ」には、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、及びtert-ブトキシが含まれる。好ましくは、メトキシ、及びエトキシである。

[0047] 「C₁₋₆アルコキシ」とは、上記「C₁₋₆アルキル」が酸素原子に結合した

基を意味する。「C₁₋₆アルコキシ」には、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、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、及び2-エチルブトキシが含まれる。好ましくは、メトキシ、エトキシ、及びイソペンチルオキシである。

[0048] 「ハロゲン」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素が含まれる。好ましくは、フッ素、塩素、及び臭素である。より好ましくは、フッ素である。

[0049] 「C₁₋₄ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から7個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₄アルキル」を意味する。「C₁₋₄ハロアルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、及び4, 4, 4-トリフルオロブチルが含まれる。好ましくは、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、及び2, 2, 2-トリフルオロエチルである。より好ましくは、ジフルオロメチルである。

[0050] 「C₁₋₆ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から9個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₆アルキル」を意味する。「C₁₋₆ハロアルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジ

フルオロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、及び6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが含まれる。好ましくは、トリフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、及び1-フルオロ-1-メチルエチルである。より好ましくは、1, 1-ジフルオロエチルである。

[0051] 「 C_{3-6} シクロアルキル」とは、炭素数3から6個を有する単環式飽和炭化水素環基を意味する。「 C_{3-6} シクロアルキル」には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。

[0052] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、ジオキサニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジアザシクロヘキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジニル、及びジオキサニルが含まれる。好ましくは、オキセタニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、及びジオキサニルである。

[0053] 「窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員の単環式飽和ヘ

テロ環基を意味する。「窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1, 2-ジアザシクロヘキサニル、1, 3-ジアザシクロヘキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジニル、テトラヒドロ-1, 3-オキサジニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、アゼパニル、オキセパニル、ジアゼパニル（例えば1, 4-ジアゼパニル）、オキサゼパニル（例えば1, 4-オキサゼパニル及び1, 2-オキサゼパニル）、ジオキセパニル（例えば1, 4-ジオキセパニル）、及びチアゼパニルが含まれる。好ましくは、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、及びジオキセパニルである。

[0054] 「C₅₋₆シクロアルケニル」とは、炭素数5から6個を有し、少なくとも1個の二重結合を含む単環式部分不飽和炭化水素環基を意味する。「C₅₋₆シクロアルケニル」には、例えば、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘキサジエニルが含まれる。好ましくは、シクロペンテニルである。

[0055] 「C₅₋₆シクロアルケン」とは、炭素数5から6個を有し、少なくとも1個の二重結合を含む単環式部分不飽和炭化水素環を意味する。「C₅₋₆シクロアルケン」には、例えば、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、及びシクロヘキサジエンが含まれる。

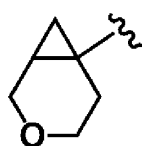
[0056] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択され

るヘテロ原子を1又は2個含有し、少なくとも1個の二重結合を含む、5又は6員の単環式部分不飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル」には、例えば、ピロリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ジヒドロフラニル、ジオキサソリル、オキサゾリニル、イソキサゾリニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロジオキシニル、ピラニル、及びジヒドロオキサジニルが含まれる。好ましくは、ジヒドロフラニル、及びジヒドロピラニルである。

[0057] 「酸素原子を1又は2個含有する、5から7員のヘテロシクロアルケン」とは、環構成原子として炭素原子以外に、酸素原子を1又は2個含有し、少なくとも1個の二重結合を含む、5から7員の単環式部分不飽和ヘテロ環を意味する。「酸素原子を1又は2個含有する、5から7員のヘテロシクロアルケン」には、例えば、ジヒドロフラン、ジオキサソール、ジヒドロピラン、ジヒドロジオキシン、ピラン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロジオキセピン、ジヒドロオキセピン、及びジオキセピンが含まれる。好ましくは、ジヒドロピランである。

[0058] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、7から9員の飽和縮合ヘテロ環基」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、7から9員の飽和縮合ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、7から9員の飽和縮合ヘテロ環基」には、例えば、以下の基：

[化19]

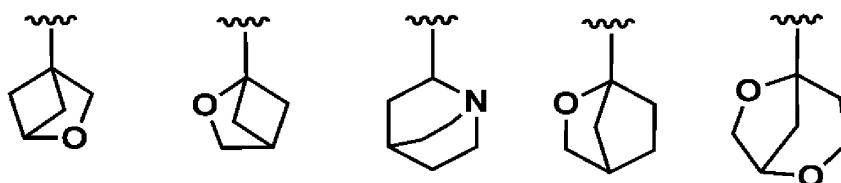


が含まれる。

[0059] 「5 から 8 員の架橋シクロアルキル」とは、5 から 8 員の、架橋型の環状飽和炭化水素基を意味する。「5 から 8 員の架橋シクロアルキル」には、例えば、ビスクロ [1, 1, 1] ペンチル、ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル、及びビスクロ [2, 2, 2] オクチルが含まれる。好ましくは、ビスクロ [1, 1, 1] ペンチルである。

[0060] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋型飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル」には、例えば、以下の基：

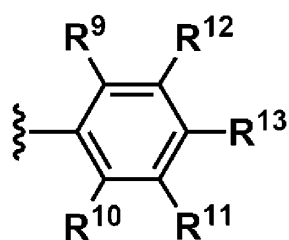
[化20]



が含まれる。

[0061] 本発明のいくつかの実施態様では、式 [1] の部分構造：

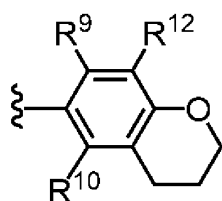
[化21]



は、 R^{13} が R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、環構造を形成する場合、全体として、酸素原子を 1 又は 2 個含有してもよい

、9から11員の部分不飽和縮合環基であって、 R^9 及び R^{10} と R^{11} 又は R^{12} で置換された縮合環基を形成する。当該縮合環基としては、例えば以下の基：

[化22]



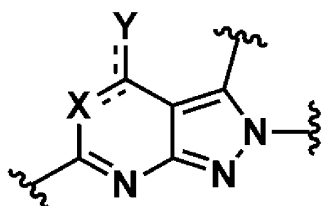
が挙げられる。

[0062] α が β で「置換されてもよい」とは、 α が無置換であるか、又は α の置換可能な任意の水素が β で置き換えられることを意味する。例えば「ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル」とは、 C_{1-6} アルキルが無置換であるか、又は C_{1-6} アルキルにおける任意の水素がヒドロキシで置換されることを意味する。

[0063] 式[1]の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式[1]の化合物の各置換基はその具体的態様に限定されるものではなく、また、式[1]の化合物は各置換基における具体的態様の任意の二以上を組み合わせた態様も含む。

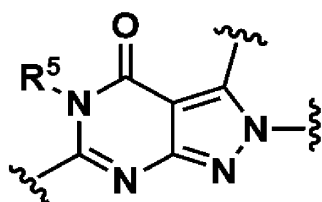
[0064] 部分構造：

[化23]



は、好ましくは、式：

[化24]



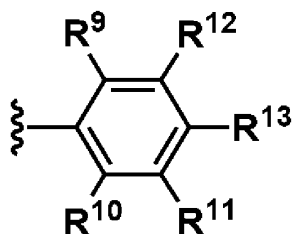
(式中、R⁵は、前記における定義と同義である)

で示される構造である。

[0065] R⁵は、好ましくは、水素である。

[0066] 環基C_yは、好ましくは、式：

[化25]



(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基である。

[0067] R⁹及びR¹⁰は、好ましくは、各々独立して、

(a) C₁₋₄アルキル(ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい)、

(b) C₁₋₄アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C₁₋₄ハロアルキル、又は

(e) -O-C₁₋₄ハロアルキル、である。

[0068] R⁹及びR¹⁰は、より好ましくは、各々独立して、C₁₋₄アルキル(ここで、該アルキルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい)、である。

[0069] R¹¹及びR¹²は、好ましくは、各々独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである。

[0070] R^{11} 及び R^{12} は、より好ましくは、水素である。

[0071] R^{13} は、好ましくは、

(a) C_{1-4} アルキル、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C_{1-6} ハロアルキル、

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(f) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい）、であるか、あるいは

R^{13} は R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、

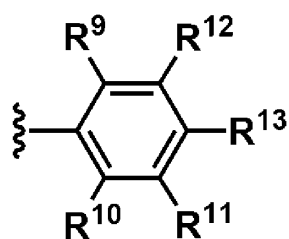
(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成する。

[0072] R^{13} は、より好ましくは、 C_{1-6} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ ハロアルキルである。

[0073] 部分構造：

[化26]



において、好ましくは、

R^9 及び R^{10} は、各々独立して、

(a) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^{11} 及び R^{12} は、各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり；

R^{13} は、

(a) C_{1-4} アルキル、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C_{1-6} ハロアルキル、

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(f) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい）、であるか、あるいは

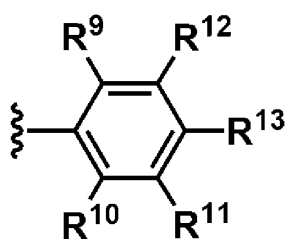
R^{13} は R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、

(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成する。

[0074] より好ましい部分構造：

[化27]



は、

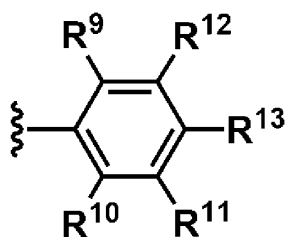
R^9 及び R^{10} は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、であり；

R^{11} 及び R^{12} は、水素であり；

R^{13} は、 C_{1-6} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ ハロアルキルである。

[0075] さらに好ましい部分構造：

[化28]



は、

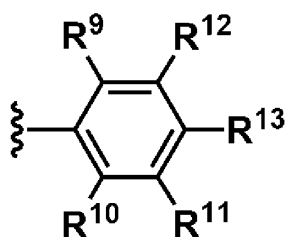
R^9 及び R^{10} は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、であり；

R^{11} 及び R^{12} は、水素であり；

R^{13} は、 C_{1-6} ハロアルキルである。

[0076] 別のさらに好ましい部分構造：

[化29]



は、

R^9 及び R^{10} は、各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、であり；

R^{11} 及び R^{12} は、水素であり；

R^{13} は、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキルである。

[0077] R^1 は、好ましくは、水素である。[0078] R^2 、 R^3 及び R^4 は、好ましくは、各々独立して、

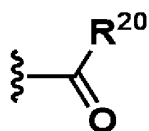
(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
- (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、
- (5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (6) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は
- (7) C_{3-6} シクロアルキル、であるか、あるいは、
 R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、
 - (a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、
 - (1) シアノ、
 - (2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、
 - (4) ハロゲン、及び
 - (5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、
 - (b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
 - (2) C_{1-4} アルキル、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、
 - (c) 5 から 8 員の架橋シクロアルキル（ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい）、
 - (d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル（ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい）、
 - (e) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 又は 6 員のヘテロシクロアルケニル、又は
 - (f) 式：
- [化30]



(式中、 R^{20} は、前記における定義と同義である)

で示される基を形成する。

[0079] より好ましい R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又

は2個の置換基で置換されてもよい}、

(4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、

(b) フェニル、又は

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、又は

(5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

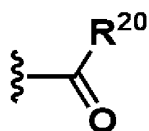
(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよいか、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内

1つが1又は2個のオキソで置換されてもよい]、又は

(c) 式：

[化31]



(式中、 R^{20} は、前記における定義と同義である)

で示される基を形成する。

[0080] さらに好ましい R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、又は

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

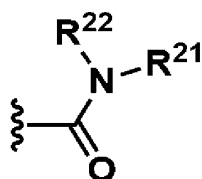
(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-\text{CO}-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、又は

(b) 式：

[化32]



(式中、 R^{21} 及び R^{22} は、前記における定義と同義である)

で示される基を形成する。

[0081] 別のさらに好ましい R^2 、 R^3 及び R^4 は、各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、又は
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、である。

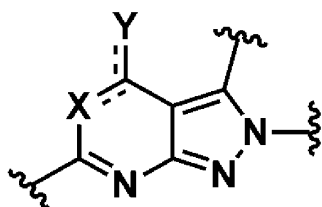
[0082] 別のさらに好ましい R^2 、 R^3 及び R^4 は、 R^2 、 R^3 及び R^4 が結合する炭素原子と一緒に、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、 C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

- (1) シアノ、
- (2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (3) C_{1-4} アルコキシ、
- (4) ハロゲン、及び
- (5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、を形成する。

[0083] R^{20} は、好ましくは、 $-NR^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は、前記における定義と同義である)、である。

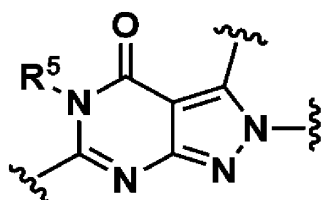
[0084] 式 [I] の化合物の好ましい態様の一つは、
部分構造：

[化33]



が、式：

[化34]

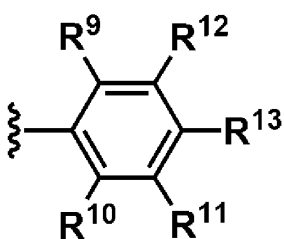


で示される構造であり；

R^5 が水素であり；

環基 C_y が、式：

[化35]



で示される基であり；

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、

(a) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^{11} 及び R^{12} が、各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり；

R^{13} が、

(a) C_{1-4} アルキル、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C_{1-6} ハロアルキル、

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(f) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい）、であるか、あるいは

R^{13} は R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、

(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成し；

R^1 が、水素であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、

(4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、

(b) フェニル、又は

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を

1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、

(5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(6) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(7) C_{3-6} シクロアルキル、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-C R^2 R^3 R^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、

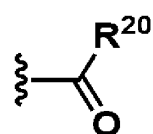
(c) 5 から 8 員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル（ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい）、

(e) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 又は 6 員のヘテロシクロアルケニル、又は

(f) 式：

[化36]



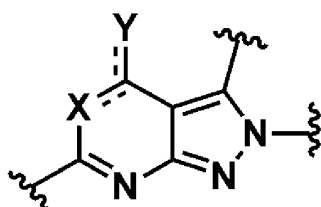
(式中、 R^{20} は、前記における定義と同義である)

で示される基を形成する、式 [1] の化合物である。

[0085] 式 [1] の化合物の別の好ましい態様の一つは、

部分構造：

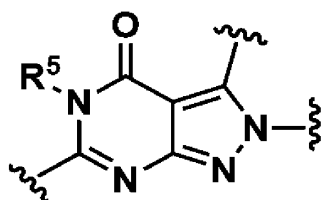
[化37]



が、

(1) 式：

[化38]



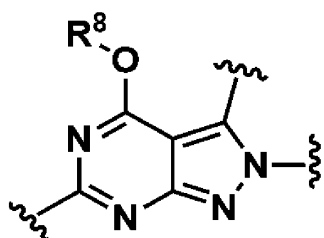
[式中、

R^5 は、水素又は C_{1-4} アルキル {ここで、該アルキルは、
 (a) カルボキシ、
 (b) $-CO-C_{1-4}$ アルコキシ、又は
 (c) $-CO-NR^6R^7$ (ここで、 R^6 及び R^7 は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、で置換されてもよい} である]

で示される構造、又は

(2) 式：

[化39]



(式中、

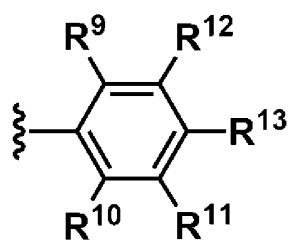
R^8 は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される構造であり；

環基 C_y が、

(1) 式：

[化40]



(式中、

R^9 及び R^{10} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換され

てもよい)、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり、

R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、又は

(c) C_{1-4} ハロアルキル、であり、

R^{13} は、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) C_{1-6} ハロアルキル、又は

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であるか、あるいは

R^{13} は R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、

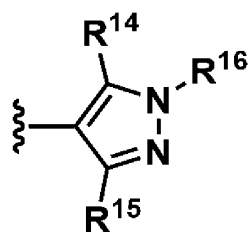
(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成してもよい)

で示される基、又は

(2) 式：

[化41]



(式中、

R^{14} 及び R^{15} は各々独立して、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである)
で示される基、であり；

R^1 が、

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(4) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(5) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、

(4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) フェニル、又は
- (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、

(5) ハロゲン、

(6) C_{1-4} ハロアルキル（ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

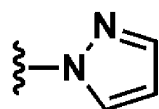
(8) $-OR^{17}$ (ここで、 R^{17} は、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキルである)、

(9) C_{3-6} シクロアルキル、

(10) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、オキソで置換されてもよい)、又は

(11) 式：

[化42]



で示される基であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) シアノ、

(b) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

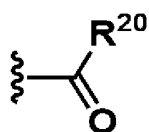
(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(c) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
 - (2) C_{1-4} アルキル、
 - (3) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、
 - (d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、7 から 9 員の飽和縮合ヘテロ環基 {ここで、該縮合ヘテロ環基は、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい}、
 - (e) 5 から 8 員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、
 - (f) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル (ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい)、
 - (g) C_{5-6} シクロアルケニル、
 - (h) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 又は 6 員のヘテロシクロアルケニル、又は
 - (i) 式：
- [化43]



{式中、 R^{20} は、

- (1) C_{1-4} アルキル、又は
- (2) $-NR^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、
 - (a) 水素、
 - (b) C_{1-4} アルキル、

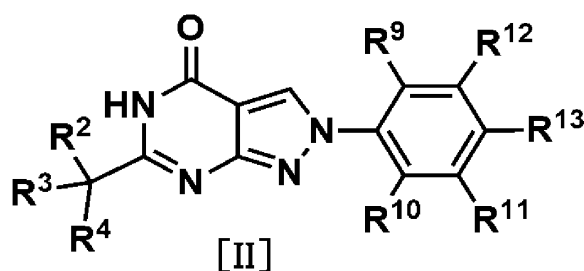
(c) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である)、である}

で示される基を形成する、式 [I] の化合物である。

[0086] 式 [I] の化合物の別の好ましい態様の一つは、式 [II] :

[化44]



で示される化合物であり ;

R^9 及び R^{10} が各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり ;

R^{11} 及び R^{12} が各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、又は

(c) C_{1-4} ハロアルキル、であり ;

R^{13} が、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

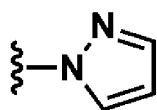
- (c) C_{1-4} アルコキシ、
- (d) C_{1-6} ハロアルキル、又は
- (e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であるか、あるいは
 R^{13} が R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、
- (a) C_{5-6} シクロアルケン、又は
- (b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成し；
 R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、
- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (8) $-OR^{17}$ (ここで、 R^{17} は、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルである)、

(9) C_{3-6} シクロアルキル、

(10) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、オキソで置換されてもよい）、又は

(11) 式：

[化45]



で示される基であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) シアノ、

(b) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ （ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである）、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(c) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基

で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、7 から 9 員の飽和縮合ヘテロ環基 {ここで、該縮合ヘテロ環基は、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい}、

(e) 5 から 8 員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

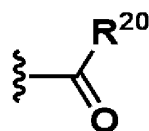
(f) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル (ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい)、

(g) C_{5-6} シクロアルケニル、

(h) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 又は 6 員のヘテロシクロアルケニル、又は

(i) 式：

[化46]



{式中、 R^{20} は、

(1) C_{1-4} アルキル、又は

(2) $-NR^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

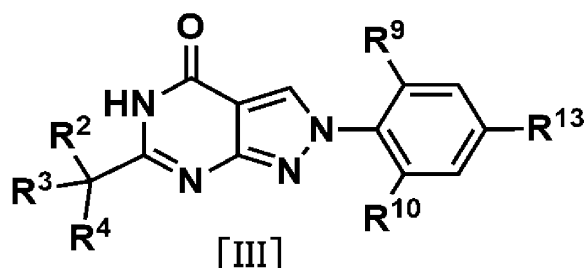
(c) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、である)、である}

で示される基を形成する。

[0087] 式 [I I] の化合物の好ましい態様の一つは、式 [I I I] :

[化47]



で示される化合物であり；

R^9 及び R^{10} が各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^{13} が、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) C_{1-6} ハロアルキル、又は

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であるか、あるいは

R^{13} が R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒にあって、

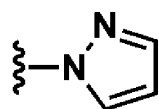
(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成し；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (8) $-OR^{17}$ (ここで、 R^{17} は、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキルである)、
- (9) C_{3-6} シクロアルキル、
- (10) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、オキソで置換されてもよい)、又は
- (11) 式：

[化48]



で示される基であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3$

R^4 基が、

(a) シアノ、

(b) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(c) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内1つが1又は2個のオキソで置換されてもよい]、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、7から9員の飽和縮合ヘテロ環基 {ここで、該縮合ヘテロ環基は、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい}、

(e) 5から8員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

(f) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1

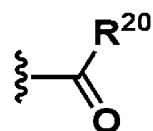
又は2個含有する、5から8員の架橋ヘテロシクロアルキル（ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい）、

(g) C_{5-6} シクロアルケニル、

(h) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル、又は

(i) 式：

[化49]



{式中、 R^{20} は、

(1) C_{1-4} アルキル、又は

(2) $-NR^{21}R^{22}$ （ここで、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である）、である}

で示される基を形成する。

[0088] 式 [I I I] の化合物の好ましい態様の一つは、

R^9 及び R^{10} が各々独立して、

(a) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(b) C_{1-4} アルコキシ、

(c) ハロゲン、

(d) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(e) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^{13} が、 C_{1-6} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、

(4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、

(b) フェニル、又は

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、

(5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(6) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(7) C_{3-6} シクロアルキル、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-\text{CO}-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内1つが1又は2個のオキソで置換されてもよい〕、

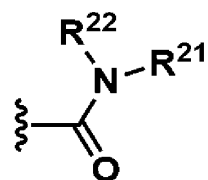
(c) 5から8員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から8員の架橋ヘテロシクロアルキル (ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-4} アルキル、で置換されてもよい)、

(e) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル、又は

(f) 式：

[化50]



{式中、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

- (1) 水素、

- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{1-4} ハロアルキル、又は
- (4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である}で示される基を形成する。

[0089] 式 [I I I] の化合物のより好ましい態様の一つは、

R^9 及び R^{10} が各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、であり；

R^{13} が、 C_{1-6} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、又は
- (5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、であるか、あるいは、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、
 - (a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

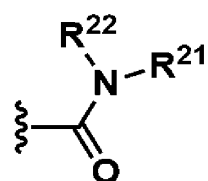
(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい]、又は

(c) 式：

[化51]



{式中、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

(1) 水素、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子

を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である}
で示される基を形成する。

[0090] 式 [I I I] の化合物のさらに好ましい態様の一つは、

R^9 及び R^{10} が各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、であり；

R^{13} が、 C_{1-6} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、又は

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、 C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ （ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである）、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、を形成する。

[0091] 式 [I I I] の化合物の、さらにより好ましい態様の一つは、

R^9 及び R^{10} が各々独立して、 C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、であり；

R^{13} が、 C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、又は

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、 C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、を形成する。

[0092] 式 [I I I] の化合物の、別のさらに好ましい態様の一つは、

R^9 及び R^{10} が各々独立して、 C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、であり；

R^{13} が、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が各々独立して、

(1) 水素、

(2) ヒドロキシ、又は

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、及び

(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-\text{C}\text{R}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 基が、 C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

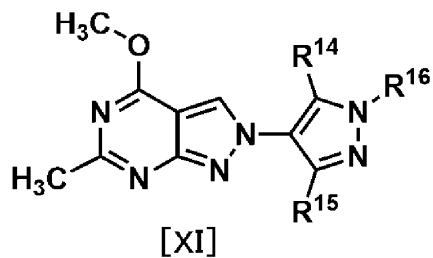
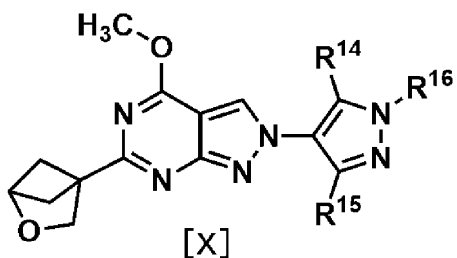
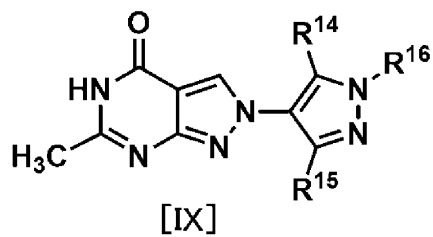
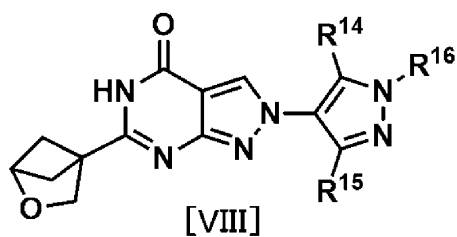
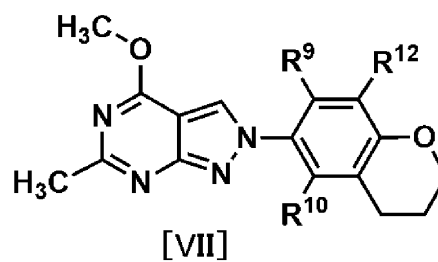
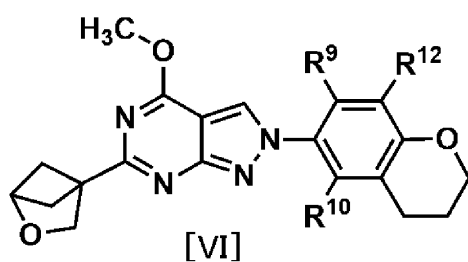
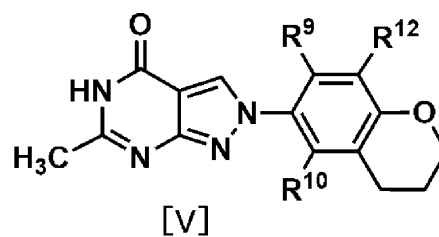
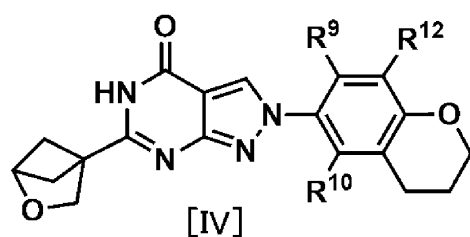
(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-\text{CO}-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、を形成する。

[0093] 式 [I] の化合物の別の好ましい態様の一つは、式 [IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]、又は [XI] :

[化52]



(式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、前記における定義と同義である)

で示される化合物である。

[0094] 本明細書において製薬上許容される塩とは、当技術分野で知られている、過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、及び有機塩基との塩等が挙げられ

る。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている：

(a) Berge^ら, J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977)、

(b) Stahl^ら, 「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、

(c) Paulekuhn^ら, J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

自体公知の方法に従って、式〔I〕の化合物と、無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基とを反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。

[0095] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸又は硫酸との塩が例示される。好ましくは、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸との塩が挙げられる。

有機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファー10-スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルコヘプトン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス(サリチル酸)、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1, 5-ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクトuron酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸

、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、p-トールエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸との塩が例示される。好ましくは、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸、オレイン酸、パモ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸又は2-ヒドロキシー-1-エタンスルホン酸との塩が挙げられる。

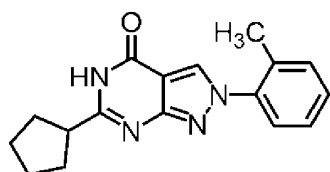
[0096] 無機塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、アルミニウム、亜鉛、ビスマス又はアンモニウムとの塩が例示される。好ましくは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又は亜鉛との塩が挙げられる。

有機塩基との塩としては、アレコリン、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、アルギニン又はリジンの塩が例示される。好ましくは、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチルグルカミン又はリジンの塩が挙げられる。

[0097] 化合物〔I〕は、溶媒和物として存在する場合がある。溶媒和物とは、例えば化合物〔I〕に、溶媒の分子が配位したものである。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物であればよく、化合物〔I〕の水和物、酢酸和物、アセトン和水、エタノール和水、及びジメチルスルホキシド和水等が挙げられる。具体的には、式〔I〕の化合物の半水和水、1水和水、2水和水、1酢酸和水、1アセトン和水又は1エタノール和水、或いは式〔I〕の化合物のナトリウム塩の1水和水、1アセトン和水又は2塩酸塩の2/3エタノール和水等が挙げられる。これらの溶媒和物は、公知の方法に従って得ることができる。

[0098] 化合物〔I〕は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、化合物〔I〕は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。例えば、以下の式：

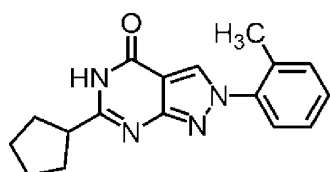
[化53]



で表記した構造は、他に注釈等の言及がない限り、

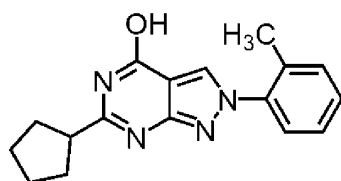
(1)

[化54]



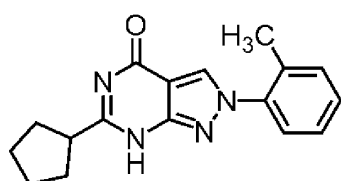
(2)

[化55]



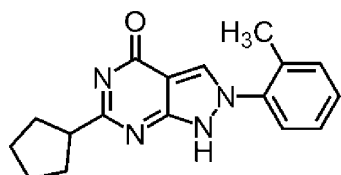
(3)

[化56]



(4)

[化57]



、又は

(5) これらの混合物、として存在すること、及び／又は表記できることを意味する。

[0099] 化合物 [1] は、炭素炭素二重結合を有する場合がある。その場合、化合物 [1] は、E 体、Z 体、又は E 体と Z 体の混合物として存在し得る。

化合物 [1] は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、化合物 [1] は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

化合物 [1] は、1 又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、化合物 [1] は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物又はジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

化合物 [1] は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、化合物 [1] は、個々のアトロプ異性体又はアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

化合物 [1] は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、化合物 [1] は、上記の異性体をあらゆる比率で含む得る。

[0100] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

[0101] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることでもできる。

[0102] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤 (chira

l auxiliary) として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、エナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル (prochiral) な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成 (不斉誘導) を行うことによって得ることもできる。

- [0103] 絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。
- [0104] 化合物 [1] は、同位体元素 (^2H (D)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I 等) で標識されていてもよい。例えば、式 [1] の化合物がメチル基を有する場合、当該メチル基は $-\text{CD}_3$ 基に置き換えられ得、このようにして得られた化合物も本発明に包含される。同位元素で標識された化合物 [1] は、医薬、薬物動態試験、インビトロ及び／若しくはインビボアッセイ、並びに／又は、診断薬 (陽電子放出断層撮影 (PET)、単一光子放出コンピューター撮影 (SPECT) 等) に有用であり得る。同位元素で標識された化合物 [1] は、公知の方法又は本明細書に記載の方法に従って、非同位体標識化合物の代わりに同位体標識化合物を用いて製造することができる。
- [0105] 化合物 [1] は、実質的に精製された化合物 [1] が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された化合物 [1] である。
- [0106] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、化合物 [1] を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜

、適量混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の化合物〔
Ⅰ〕の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.
1から100重量%である。

[0107] 化合物〔Ⅰ〕の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0108] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を用いてもよい。

[0109] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

「溶剤」としては、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D-マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸およびそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン等）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール200～600等）、およびそれらの2種以上の組合せが挙げられる。

「保存剤」としては、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色2号又は3号、食用黄色4号又は5号等）、 β -カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0110] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）及びヒトに対しても、経口的又は非経口的（局所、直腸、静脈内、筋肉内、皮下等）に投与することができる。投与量（本明細書において、「治療上有効量」ともいう）は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である式〔I〕の化合物又はその製薬上許容される塩として、1日あたり、通常約0.01mg～1gの範囲である。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

[0111] 化合物〔I〕は、NLRP3インフラマソーム阻害作用を有することから、NLRP3インフラマソーム活性の調節により改善が期待され得る各種疾患又は状態の治療及び／又は予防に有用である。NLRP3インフラマソーム活性の調節により改善が期待され得る各種疾患又は状態としては、例えば多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及

びマクロファージ活性化症候群)、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ペーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患が挙げられる。

[0112] 「NLRP3インフラマソームを阻害する」とは、NLRP3インフラマソームの機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、NLRP3インフラマソームの機能を阻害することを意味する。NLRP3インフラマソームの機能を阻害することにより、IL-1 β 及び/又はIL-18の産生量が抑制され、好ましくはIL-1 β 及びIL-18の産生量が抑制される。「NLRP3インフラマソームを阻害する」とは、好ましくは、「ヒトNLRP3インフラマソームを阻害する」である。

[0113] 化合物[1]は、NLRP3インフラマソーム阻害活性を有するので、化合物[1]又はその製薬上許容される塩をそのまま、又は適宜製剤化してNLRP3インフラマソーム阻害剤として用いることができる。

[0114] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制及び遅延することを含む。

[0115] 本明細書のある箇所において開示される一つの態様と別の箇所が開示される態様とが矛盾のない限り、これらの任意の二以上の組合せも、本発明に含まれることを意図する。

[0116] [一般製法]

式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩の一般製法を以下に例示する。しかしながら、式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造法に限定されるものではない。

各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離及び／又は精製することができるが、場合によっては、単離及び／又は精製せず次の工程に進むことができる。

本明細書において、室温とは温度を制御していない状態の温度を指し、一つの態様として 1℃から 40℃が挙げられる。

略号は以下のとおりである。

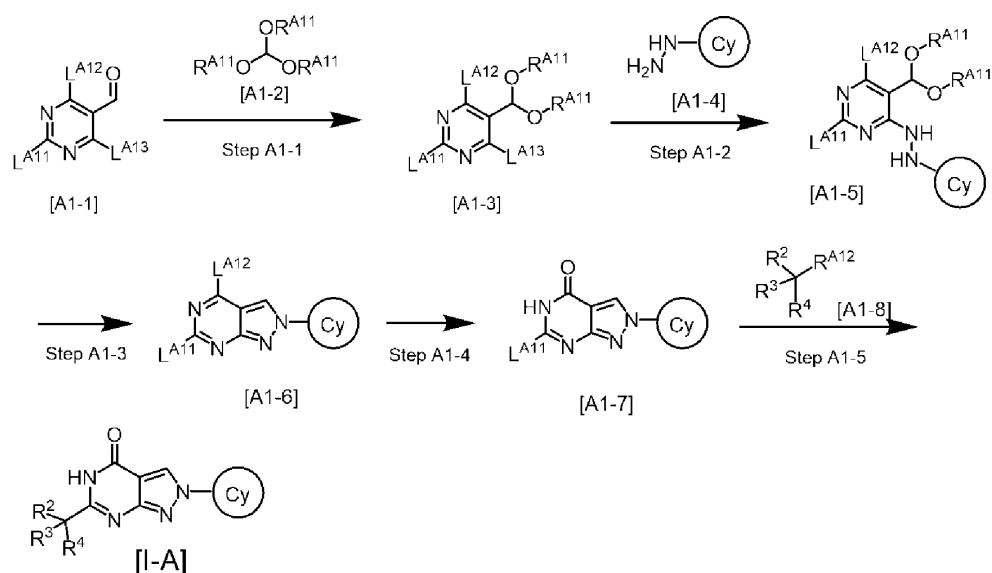
HATU : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

WSC : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

[0117] 製造方法 A 1 : 化合物 [I - A] 又はその塩の製造方法

化合物 [I - A] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 1 によって製造することができる。

[化58]



{式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び環基 C_y は、前記における定義と同義であり、 R^{A11} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルであり、 R^{A12} は、ボロン酸、ボロン酸エステル（例えば、ボロン酸ピナコールエステル）、トリフルオロボレート、又はトリブチルスズであり、 L^{A11} 、 L^{A12} 、及び L^{A13} は各々独立して、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及びp-ートルエンスルホニルオキシ）である}

(工程A1-1)

化合物[A1-3]又はその塩は、化合物[A1-1]又はその塩と化合物[A1-2]を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、例えば、硫酸、塩酸、ギ酸、過塩素酸、メタンスルホン酸、及びp-ートルエンスルホン酸が挙げられる。好ましい酸は、硫酸又はp-ートルエンスルホン酸である。

溶媒としては、例えば、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは5℃から40℃である。

化合物[A1-1]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物[A1-2]は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0118] (工程A1-2)

化合物[A1-5]又はその塩は、化合物[A1-3]又はその塩と化合物[A1-4]又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンが

挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミン又はN，N－ジイソプロピルエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエン又はメタノールである。

反応温度は、例えば、－78℃から100℃であり、好ましくは0℃から40℃である。

化合物[A1-4]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0119] (工程A1-3)

化合物[A1-6]又はその塩は、化合物[A1-5]又はその塩を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、硫酸、塩酸及びトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリルが挙げられる。好ましい酸は、トリフルオロ酢酸である。

溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、シクロペンチルメチルエーテル、ジクロロメタン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、例えば、－78℃から60℃であり、好ましくは0℃から40℃である。

[0120] (工程A1-4)

化合物[A1-7]又はその塩は、化合物[A1-6]又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、1，4－ジオキサン、クロロホルム及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは50℃から100℃である。

[0121] (工程A1-5)

化合物 [I-A] 又はその塩は、化合物 [A1-7] 又はその塩と化合物 [A1-8] 又はその塩を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、例えば、[1,1'-ビス(ジ-フェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)が挙げられる。好ましい触媒は、[1,1'-ビス(ジ-フェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物である。

塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム及び塩化リチウムが挙げられる。好ましい塩基は、リン酸三カリウムである。

R^{A12}が例えばボロン酸、ボロン酸エステル(ボロン酸ピナコールエステルなど)、トリフルオロボレートの場合、溶媒としては、例えば、水、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルアセトアミド及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエン及び水の混合溶媒である。

R^{A12}が例えばトリブチルスズの場合、溶媒としては、例えば、トルエン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルアセトアミドである。

反応温度は、例えば、10℃から200℃であり、好ましくは50℃から150℃である。

化合物 [A 1 - 8] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

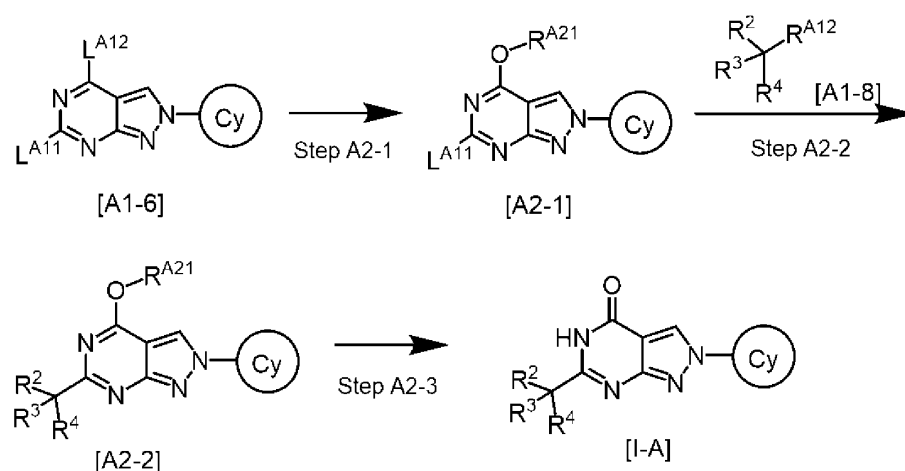
化合物 [A 1 - 8] 又はその塩に替えて、公知の反応で化合物 [A 1 - 8] 又はその塩に変換することができる官能基又は保護された官能基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I - A] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物 [I - A] 又はその塩を製造してもよい。

[0122] 本製造方法において、化合物 [A 1 - 4] 又はその塩に替えて、公知の反応でベンゼン環上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I - A] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [I - A] 又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A 1 - 4] 又はその塩に替えて、後述の L^{A41} を有するフェニル基が置換したヒドラジン化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I - A] に相当する化合物、つまり化合物 [I - B] 又はその塩を得た後、製造方法 A 4 により L^{A41} を環 Cy^{A41} に変換することによって化合物 [I - C] 又はその塩を製造してもよい。

[0123] 製造方法 A 2 : 化合物 [I - A] 又はその塩の製造方法

化合物 [I - A] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 2 によって製造することもできる。

[化59]



{式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^{A11} 、 L^{A12} 、 R^{A12} 、及び環基Cyは、前記における定義と同義であり、

R^{A21} は、ヒドロキシの保護基（例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、及び2-メトキシベンジル）であり、 R^{A21} として好ましくはベンジルである}

(工程A2-1)

化合物[A2-1]又はその塩は、化合物[A1-6]又はその塩を、溶媒中、アルコール及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

アルコールとしては、例えば、ベンジルアルコール、4-メトキシベンジルアルコール及び2-メトキシベンジルアルコールが挙げられる。好ましいアルコールは、ベンジルアルコールである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム及びtert-ブトキシナトリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水素化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、例えば、 -20°C から 100°C であり、好ましくは 0°C から 50°C である。

[0124] (工程A2-2)

化合物[A2-2]又はその塩は、化合物[A2-1]又はその塩と化合物[A1-8]又はその塩を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、例えば、[1,1'-ビス(ジ-フェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)が挙げられる。好ましい触媒は、[1,1'-ビス(ジ-フェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物である。

塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム及び塩化リチウムが挙げられる。好ましい塩基は、リン酸三カリウムである。

$\text{R}^{\text{A}12}$ が例えばボロン酸、ボロン酸エステル(ボロン酸ピナコールエステルなど)、トリフルオロボレートの場合、溶媒としては、例えば、水、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルアセトアミド及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエン及び水の混合溶媒である。

$\text{R}^{\text{A}12}$ が例えばトリブチルスズの場合、溶媒としては、例えば、トルエン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルアセトアミドである。

反応温度は、例えば、 10°C から 200°C であり、好ましくは 50°C から 150°C である。

[0125] (工程 A 2 - 3)

化合物 [I - A] 又はその塩は、化合物 [A 2 - 2] 又はその塩の R^{A21} を脱保護反応で除去することにより製造することができる。脱保護反応は、 R^{A21} の種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、 R^{A21} がベンジルの場合、化合物 [I - A] 又はその塩は、化合物 [A 2 - 2] 又はその塩を、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。必要に応じて溶媒を加えてもよい。

酸としては、例えば、ギ酸、トリフルオロ酢酸、及び塩酸が挙げられる。好ましい酸は、ギ酸である。

反応温度は、例えば、 0°C から 120°C であり、好ましくは 10°C から 100°C である。

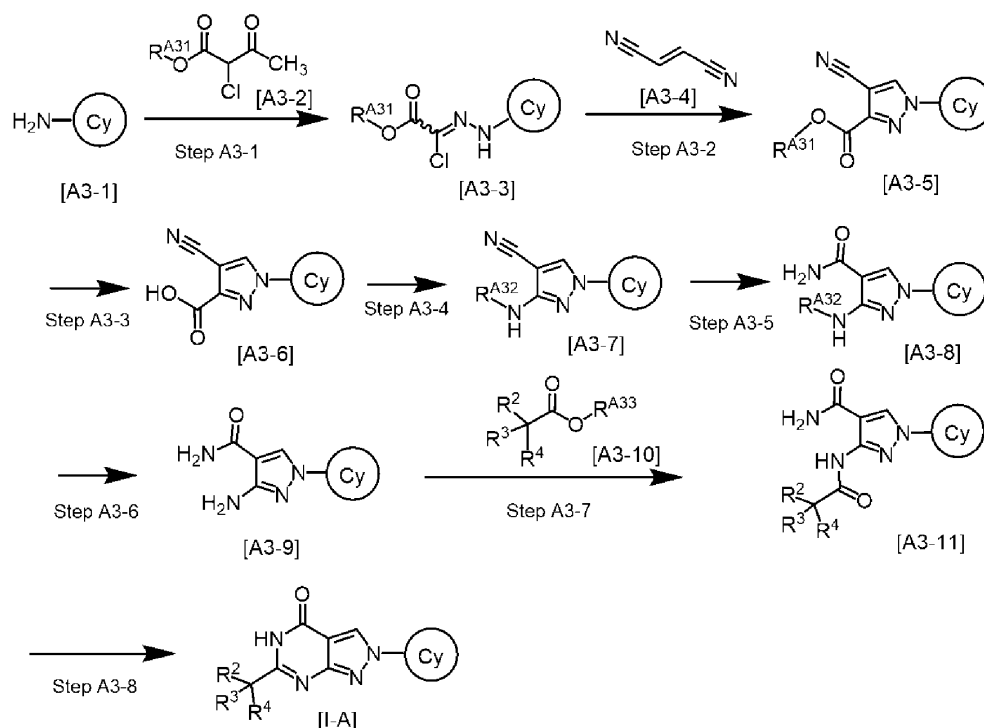
溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、及び 1, 4 - ジオキサンが挙げられる。

化合物 [A 1 - 8] 又はその塩に替えて、公知の反応で化合物 [A 1 - 8] 又はその塩に変換することができる官能基又は保護された官能基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I - A] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物 [I - A] 又はその塩を製造してもよい。

[0126] 製造方法 A 3 : 化合物 [I - A] 又はその塩の製造方法

化合物 [I - A] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 3 によって製造することもできる。

[化60]



{式中、R²、R³、R⁴、及び環基Cyは、前記における定義と同義であり、

R^{A31}は、C₁₋₄アルキルであり、

R^{A32}は、水素又はアミノの保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル）であり、

R^{A33}は、水素又はC₁₋₄アルキルである}

(工程A3-1)

化合物[A3-3]又はその塩は、化合物[A3-1]又はその塩と化合物[A3-2]又はその塩を、溶媒中、酸化剤、酸及び添加剤の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸化剤としては、例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸ブチル及び亜硝酸イソアミルが挙げられる。好ましい酸化剤は、亜硝酸ナトリウムである。

酸としては、例えば、濃塩酸、濃硫酸及び硝酸が挙げられる。好ましい酸は、濃塩酸である。

添加剤としては、例えば、酢酸ナトリウム、及び酢酸カリウムが挙げられ

る。好ましい添加剤は、酢酸ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、ブタノール、水及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノール及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、 -40°C から 50°C であり、好ましくは -10°C から 40°C である。

化合物 [A 3-1] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A 3-2] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0127] (工程 A 3-2)

化合物 [A 3-5] 又はその塩は、化合物 [A 3-3] 又はその塩と化合物 [A 3-4] を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン及び1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、クロロホルムである。

反応温度は、例えば、 20°C から 120°C であり、好ましくは 50°C から 100°C である。

化合物 [A 3-4] は、市販品である。

[0128] (工程 A 3-3)

化合物 [A 3-6] 又はその塩は、化合物 [A 3-5] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、及び水酸化カルシウムが挙げられる。好ましい塩基は、水酸化ナトリ

ウムである。

溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、水及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノール及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、0℃から100℃であり、好ましくは5℃から50℃である。

[0129] (工程A3-4)

化合物[A3-7]又はその塩は、化合物[A3-6]又はその塩を、溶媒中、反応剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

反応剤としては、例えば、アジ化ナトリウム及びジフェニルホスホリルアジドが挙げられる。好ましい反応剤は、ジフェニルホスホリルアジドである。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、tert-ブタノール、ベンジルアルコール、テトラヒドロフラン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、tert-ブタノールである。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは50℃から120℃である。

[0130] (工程A3-5)

化合物[A3-8]又はその塩は、化合物[A3-7]又はその塩を、溶媒中、酸化剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸化剤としては、例えば、過酸化水素水、四酸化三鉄及び二酸化マンガンを挙げられる。好ましい酸化剤は、過酸化水素水である。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び水酸化バ

リウムが挙げられる。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、エタノール、ジメチルスルホキシド、水及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノール、ジメチルスルホキシド及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、 -20°C から 50°C であり、好ましくは 10°C から 40°C である。

[0131] (工程A3-6)

化合物[A3-9]又はその塩は、化合物[A3-8]又はその塩の $\text{R}^{\text{A}32}$ を脱保護反応で除去することにより製造することができる。脱保護反応は、 $\text{R}^{\text{A}32}$ の種類に応じて適した条件で実施すればよい。

例えば、 $\text{R}^{\text{A}32}$ がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物[A3-9]又はその塩は、化合物[A3-8]又はその塩を、溶媒中、酸の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸としては、例えば、塩化水素、トリフルオロ酢酸および硫酸が挙げられる。好ましい酸は、塩化水素である。

溶媒としては、例えば、酢酸エチル、シクロペンチルメチルエーテル及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、酢酸エチルである。

反応温度は、例えば、 0°C から 80°C であり、好ましくは 10°C から 50°C である。

化合物[A3-9]又はその塩は、工程A3-5及びA3-6の手順を逆にして製造してもよい。

[0132] (工程A3-7)

化合物[A3-11]又はその塩は、化合物[A3-9]又はその塩と化合物[A3-10]又はその塩を、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

縮合剤としては、例えば、HATU、WSC及びプロピルホスホン酸無水物が挙げられる。好ましい縮合剤は、HATUである。

塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、N,

N-ジイソプロピルエチルアミン、tert-ブトキシカリウム及び1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンが挙げられる。好ましい塩基は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、メタノール、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、N-メチルピロリドンである。

反応温度は、例えば、0℃から120℃であり、好ましくは50℃から100℃である。

化合物[A3-10]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0133] (工程A3-8)

化合物[I-A]又はその塩は、化合物[A3-11]又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド及び1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンが挙げられる。好ましい塩基は、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンである。

溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、ブタノール、水及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノール及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、0℃から180℃であり、好ましくは50℃から150℃である。

化合物[A3-10]又はその塩に替えて、公知の反応で化合物[A3-10]又はその塩に変換することができる官能基又は保護された官能基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物[I-A]に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基を変換することによって化合物[I-A]又はその塩を製造してもよい。

[0134] 本製造方法において、化合物[A3-1]又はその塩に替えて、公知の反

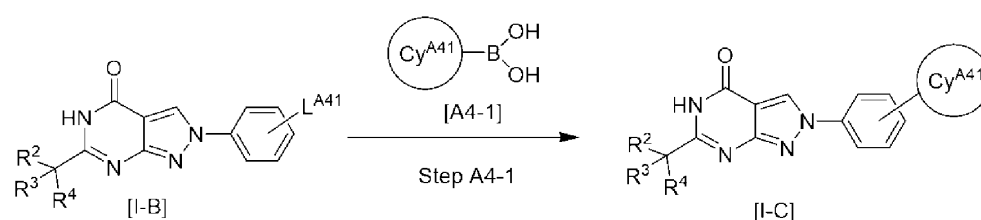
応でベンゼン環上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I-A] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [I-A] 又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A3-1] 又はその塩に替えて、ベンゼン環上にアミノ基と後述の L^{A41} を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I-A] に相当する化合物、つまり化合物 [I-B] 又はその塩を得た後、製造方法 A4 により L^{A41} を環 Cy^{A41} に変換することによって化合物 [I-C] 又はその塩を製造してもよい。

[0135] 本製造方法において、化合物 [A3-1] 又はその塩に替えて、公知の反応でベンゼン環上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [A3-8] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [A3-8] 又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A3-1] 又はその塩に替えて、ベンゼン環上にアミノ基と後述の L^{A41} を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [A3-8] に相当する化合物、つまり化合物 [A3-8-A] 又はその塩を得た後、製造方法 A5 により L^{A41} を環 Cy^{A41} に変換することによって化合物 [A3-8-B] 又はその塩を製造してもよい。

[0136] 製造方法 A4 : 化合物 [I-C] 又はその塩の製造方法

化合物 [I-C] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A4 によって製造することができる。

[化61]



〔式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、前記における定義と同義であり、

Cy^{A41} は、 C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、1又は2個のハロゲンで置換されてもよい）であり、

L^{A41} は、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及びトリフルオロメタンスルホニルオキシ）である。但し、該脱離基は、ベンゼン環のオルト又はパラ位に結合する}

（工程A4-1）

化合物〔I-C〕又はその塩は、化合物〔I-B〕又はその塩と化合物〔A4-1〕又はその誘導体（例えば、シクロプロピルボロン酸ピナコールエステル及びカリウム シクロプロピルトリフルオロボラート）を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、及び[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが挙げられる。好ましい触媒は、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドである。

塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、リン酸三カリウムである。

溶媒としては、例えば、水、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエン及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、10℃から200℃であり、好ましくは50℃から150℃である。

化合物〔I-B〕又はその塩は、市販品から公知の方法で製造してもよい。化合物〔I-B〕又はその塩は、例えば、前述の製造方法で製造してもよい。

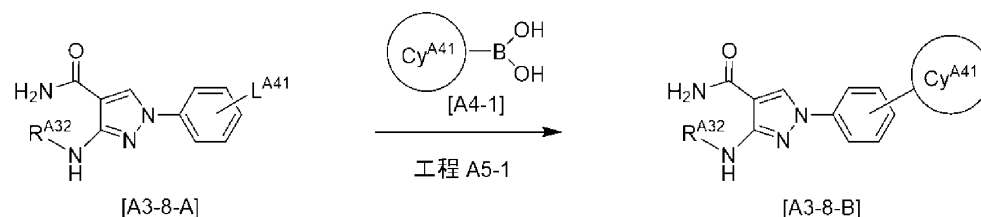
化合物〔A4-1〕又はその誘導体は、市販品であるか、市販品から公知

の方法で製造してもよい。

[0137] 製造方法 A 5 : 化合物 [A 3 - 8 - B] 又はその塩の製造方法

化合物 [A 3 - 8 - B] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 5 によって製造することができる。

[化62]



(式中、各記号は前記における定義と同義である)

(工程 A 5 - 1)

化合物 [A 3 - 8 - B] 又はその塩は、化合物 [A 3 - 8 - A] 又はその塩と化合物 [A 4 - 1] 又はその誘導体（例えば、シクロプロピルボロン酸ピナコールエステル及びカリウム シクロプロピルトリフルオロボラート）を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、例えば、[1,1'-ビス(ジ-フェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、及び[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが挙げられる。好ましい触媒は、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドである。

塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、リン酸三カリウムである。

溶媒としては、例えば、水、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエン及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、10℃から200℃であり、好ましくは50℃から

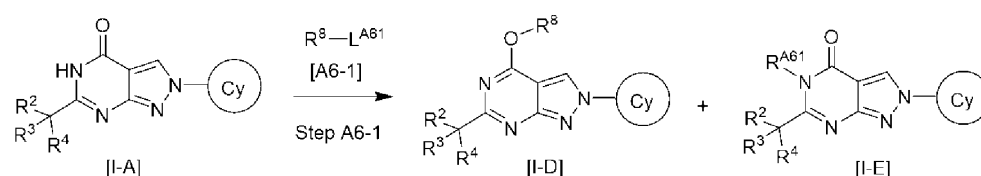
150℃である。

化合物 [A 3-8-A] 又はその塩は、市販品から公知の方法で製造してもよい。化合物 [A 3-8-A] 又はその塩は、例えば、前述の製造方法で製造してもよい。

[0138] 製造方法 A 6 : 化合物 [I-D] 又はその塩、あるいは化合物 [I-E] 又はその塩の製造方法

化合物 [I-D] 又はその塩、あるいは化合物 [I-E] 又はその塩の製造方法は、例えば、以下に示す製造方法 A 6 によって製造することもできる。

[化63]



{式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、及び環基 Cy は、前記における定義と同義であり、

R^{A61} は、 C_{1-4} アルキルであり、

L^{A61} は、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及び p-トルエンスルホニルオキシ）である}

(工程 A 6-1)

化合物 [I-D] 又はその塩、あるいは化合物 [I-E] 又はその塩は、化合物 [I-A] 又はその塩と化合物 [A 6-1] を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水素化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶媒は、N, N-ジメチルホル

ムアミドである。

反応温度は、例えば、0℃から100℃であり、好ましくは10℃から50℃である。

化合物〔A6-1〕は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

実施例

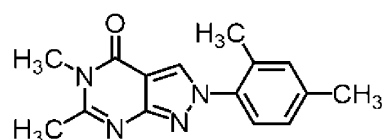
[0139] 次に、式〔1〕の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法を製造例によって、具体的に説明する。しかしながら、式〔1〕の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造例に限定されるものではない。

％は、特に断らない限り重量％を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。

NMRは400MHzで測定した。

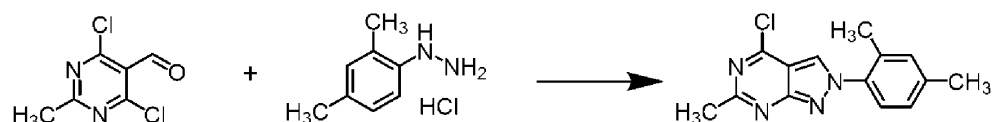
[0140] 〔製造例1〕：2-(2,4-ジメチルフェニル)-5,6-ジメチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例13）の合成

[化64]



工程1-1：4-クロロ-2-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化65]



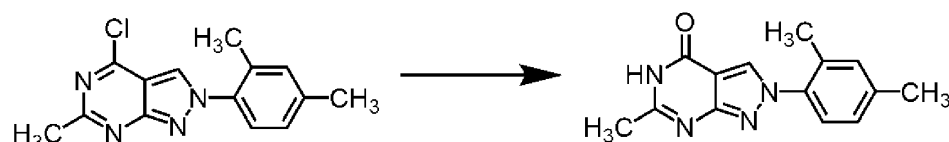
アルゴン雰囲気下0℃にて、(2,4-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩（2.0 g）とトリエチルアミン（3.2 mL）およびエタノール（40 mL）の混合物へ、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド（2.0 g）を加え、100℃

にて3時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：10vol%から70vol%の酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、表題化合物（1.6 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 0.6$ Hz), 7.15–7.13 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.25 (3H, s).

[0141] 工程 1 – 2 : 2-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化66]



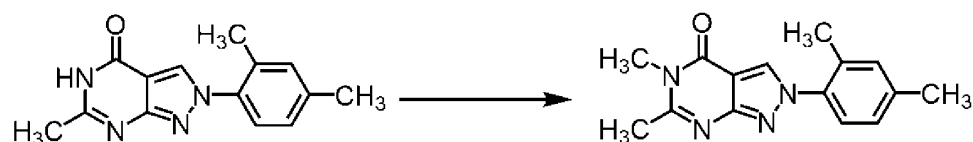
4-クロロ-2-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（1.6 g）と1,2-ジメトキシエタン（13 mL）の混合物に4M 水酸化ナトリウム水溶液（6.3 mL）を加え、110℃にて6時間攪拌後、2M 塩酸を加え中和した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：10vol%から100vol%の酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、表題化合物（1.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.71 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.15 (3H, s).

LC-MS (MH^+): 255.

[0142] 工程 1 – 3 : 2-(2,4-ジメチルフェニル)-5,6-ジメチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化67]



2-(2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリ

ミジン-4-オン (50 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合物へ、炭酸セシウム (130 mg) およびヨードメタン (0.024 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (32 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.74 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25–7.25 (1H, m), 7.19–7.17 (1H, m), 3.48 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.16 (3H, s).

LC-MS(MH $^+$): 269.

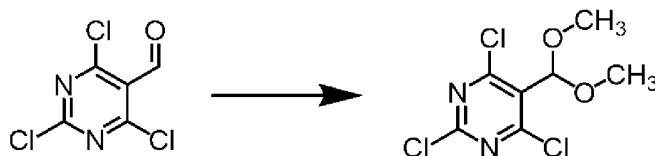
[0143] [製造例2] : 6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例83)、および6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-3-(メトキシメチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例88) の合成

[化68]



工程2-1 : 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化69]



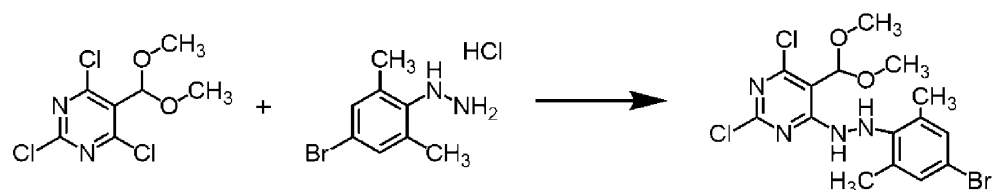
窒素雰囲気下、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルバルデヒド (170 g) とトルエン (1.0 L) の混合物へ、オルトギ酸トリメチル (500 mL) と硫酸 (1.1 mL) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物へ塩基性シリカゲル (フジシリシア, 330 g) を加え、1.5時間攪拌後、加えたシリカゲルをろ去し

た。シリカゲルを酢酸エチルにて洗浄後、溶媒を減圧留去し、表題化合物（175 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

[0144] 工程2-2: 4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化70]



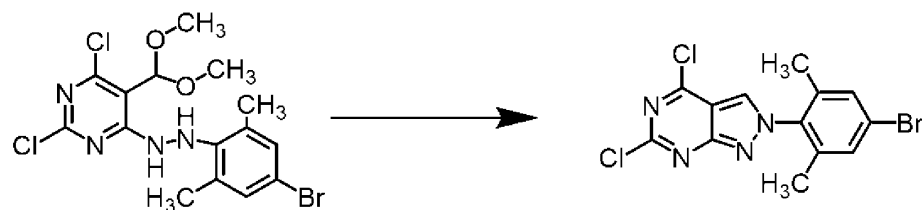
窒素雰囲気下、(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩（80 g）とメタノール（560 mL）の混合物へ、2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン（82 g）を加えた後、氷浴下冷却した。反応混合物へトリエチルアミン（133 mL）をゆっくり加えた後、同温にて1.5時間攪拌した。生成した固体をろ取し、メタノール（150 mL）およびヘキサン（100 mL）にて順次洗浄し、表題化合物（120 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 436.

[0145] 工程2-3: 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化71]

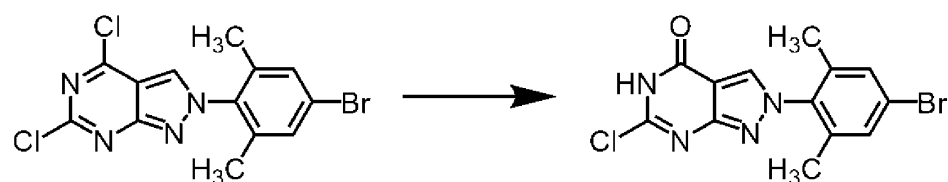


窒素雰囲気下0℃にて、4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン（121 g）とトルエン（970

mL) の混合物へ、トリフルオロ酢酸 (43 mL) を10分かけてゆっくり滴下した。反応混合物を、氷冷したリン酸三カリウム (120 g) と水 (400 mL)、及びテトラヒドロフラン (640 mL) の混合物へゆっくり滴下した。有機層を分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (109 g) を得た。

LC-MS (MH⁺): 372.

[0146] 工程 2 - 4 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
[化72]



2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物 (109 g) とテトラヒドロフラン (830 mL) の混合物へ、室温にて4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (210 mL) を加え、65℃にて5時間撹拌した。反応混合物を氷浴下冷却後、2 M 塩酸 (280 mL) をゆっくり滴下した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、水層を酢酸エチル/テトラヒドロフラン混合液 (v/v = 1/4) にて再度抽出した。すべての有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物へ、ジイソプロピルエーテル (550 mL) および酢酸エチル (150 mL) を加え、1時間撹拌した後、固体をろ取り、表題化合物 (79 g) を得た。

。

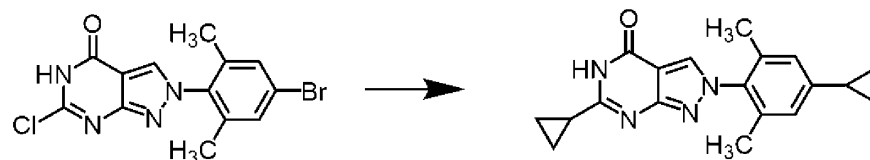
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

[0147] 工程 2 - 5 : 6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル

)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化73]

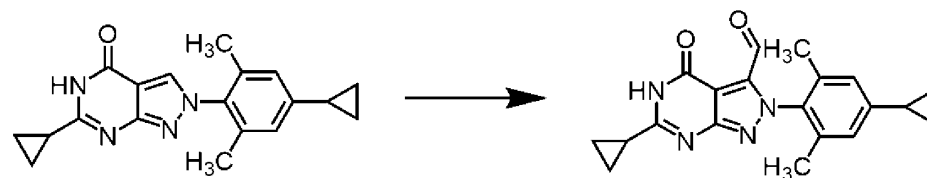


アルゴン雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (1.0 g)、シクロプロピルボロン酸 (1.2 g)、トルエン (15 mL) および 2 M リン酸三カリウム水溶液 (7.1 mL) の混合物へ、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.37 g) を加え、100℃にて5時間攪拌した。反応混合物を室温へ放冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 30vol%から80vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (740 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.98 (1H, s), 8.57 (1H, s), 6.94 (2H, s), 1.99-1.89 (8H, m), 1.08 (2H, t, J = 3.7 Hz), 1.02-0.95 (4H, m), 0.72 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).

LC-MS(MH⁺): 321.

[0148] 工程2-6: 6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルバルデヒド [化74]



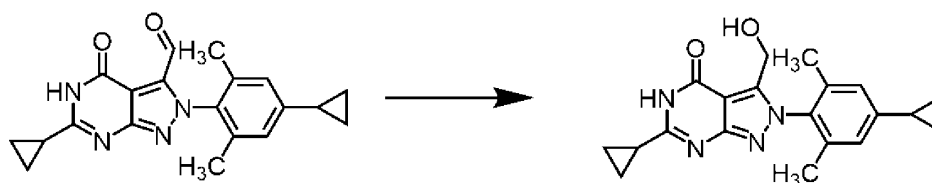
アルゴン雰囲気下0℃にて、6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (100 mg) とテトラヒドロフラン (1.0 mL) の混合物へ、リチウムビス(トリメチ

ルシリル)アミド (1.1 Mのテトラヒドロフラン溶液, 1.1 mL) を加え、同温にて10分攪拌した。反応混合物へN,N-ジメチルホルムアミド (0.12 mL) を加えた後、同温にて1時間攪拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (110 mg) を得た。

LC-MS (MH⁺): 349.

[0149] 工程2-7: 6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例83)

[化75]



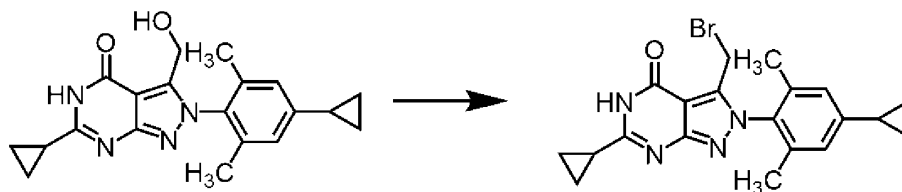
水浴下、6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルバルデヒドの粗生成物 (110 mg)、メタノール (1.1 mL) およびテトラヒドロフラン (1.1 mL) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (35 mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 20vol%から80vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (60 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.04 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 4.9 Hz), 1.98-1.90 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.09-1.05 (2H, m), 1.01-0.97 (4H, m), 0.75-0.72 (2H, m). (1 peak lost (OH))

LC-MS (MH⁺): 351.

[0150] 工程2-8: 3-(ブロモメチル)-6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6

-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
[化76]

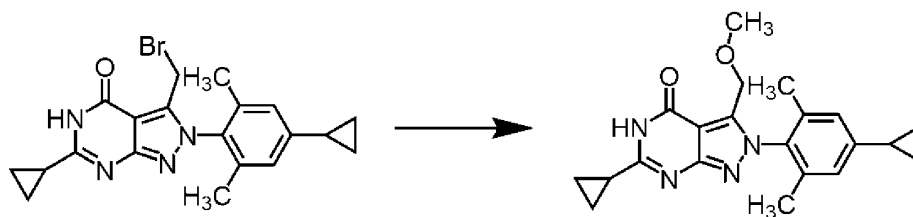


アルゴン雰囲気下0℃にて、6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (30 mg) と重クロロホルム (1.5 mL) の混合物に三臭化リン (8.1 μ L) を加え、同温にて1.5時間撹拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (36 mg) を得た。

LC-MS (MH⁺): 413.

[0151] 工程2-9: 6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-3-(メトキシメチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例88)

[化77]



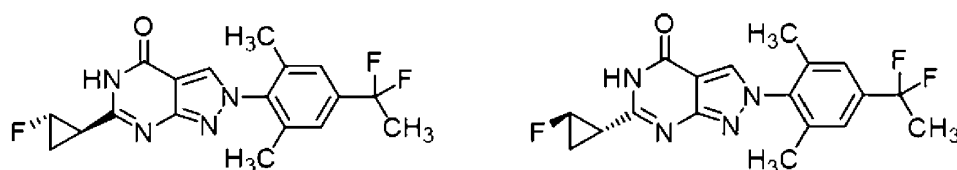
0℃下、3-(ブロモメチル)-6-シクロプロピル-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの粗生成物 (36 mg) とテトラヒドロフラン (1.1 mL) の混合物へ、5 Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.086 mL) を加え、同温にて2時間撹拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去

した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：20vol%から60vol%の酢酸エチル/ヘキサン）、次いで逆相カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：10 vol%から100vol%のアセトニトリル/水）にて精製し、表題化合物（5.7 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 12.04 (1H, s), 6.94 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.15 (3H, s), 1.99–1.90 (2H, m), 1.82 (6H, s), 1.09–1.07 (2H, m), 1.02–0.96 (4H, m), 0.76–0.72 (2H, m).

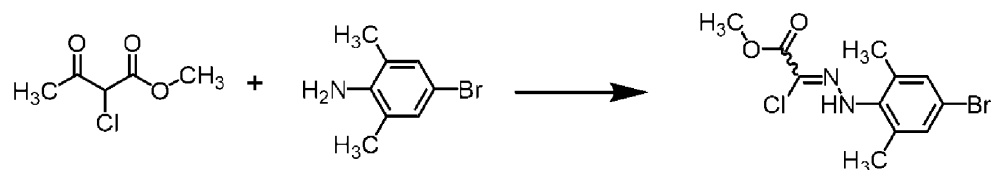
LC-MS (MH^+): 365.

[0152] [製造例3] : 2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例147）、および2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例146）の合成
[化78]



工程3-1 : メチル 2- {2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル) ヒドラジニリデン} -2-クロロアセテート

[化79]

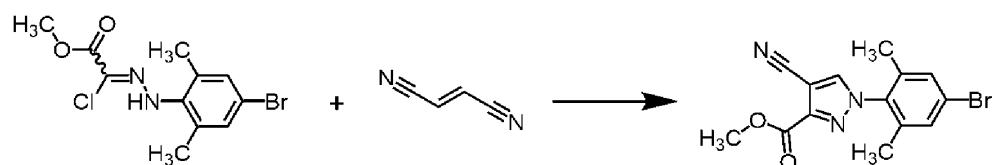


4-ブromo-2,6-ジメチルアニリン（45 g）とエタノール（72 mL）の混合物へ、水（54 mL）、および濃塩酸（47.3 mL）を室温に加えた。反応混合物を -10°C 以下へ冷却した後、亜硝酸ナトリウム（17.1 g）の水溶液（54 mL）を 0°C 以下に保ちながらゆっくり滴下した。同温にて30分間攪拌後、メチル2-クロ

ロ-3-オキソブタノエート (27.1 mL) および酢酸ナトリウム (55.4 g) の水溶液 (315 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0153] 工程 3 - 2 : メチル 1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

[化80]

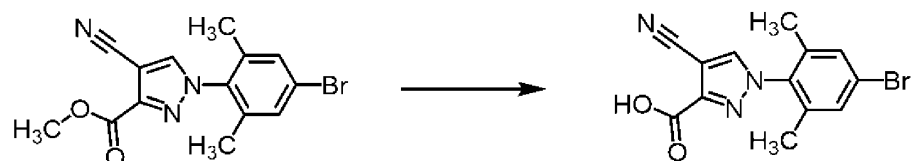


メチル 2- {2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル) ヒドラジニリデン} -2-クロロアセテートの粗生成物とクロロホルム (575 mL) の混合物へ、フマロニトリル (20.2 g) およびトリエチルアミン (36.1 mL) を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応混合物へ水を加えた後、クロロホルムにて2度抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムとシリカゲル (200 g) を加えた。室温で1時間攪拌し、塩基性シリカゲル (フジシリシア, 200 g) を敷いたカラムにより濾別 (溶出溶媒: 酢酸エチル) 後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を、酢酸エチル (50 mL) とヘキサン (50 mL) の混合液を用いて攪拌後、固体をろ取した。得られた固体を、酢酸エチル (50 mL) とヘキサン (50 mL) の混合液にて洗浄し、表題化合物 (38.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.00 (1H, s), 7.57 (2H, s), 3.90 (3H, s), 1.96 (6H, s).

[0154] 工程 3 - 3 : 1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

[化81]

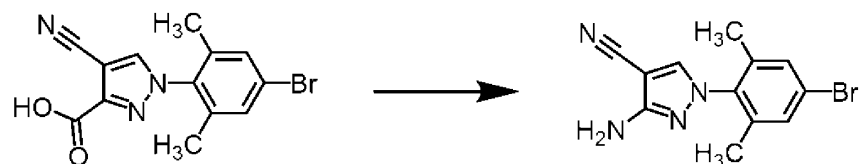


メチル 1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (36 g) とメタノール (360 mL) の混合物へ、2M水酸化ナトリウム水溶液 (108 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を2M塩酸にて中和後、室温にて30分攪拌した。反応混合物へ水 (200 mL) を加え、更に2時間攪拌した。生成した固体をろ取後、水およびヘキサンにて順次洗浄し、表題化合物 (33.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.85 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 7.56 (2H, s), 1.97 (6H, s).

[0155] 工程3-4: 3-アミノ-1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

[化82]



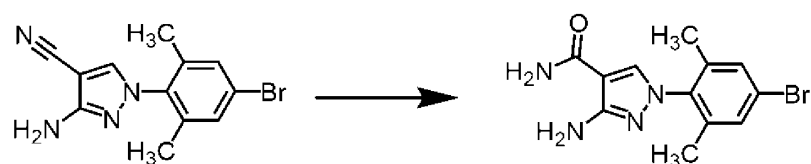
窒素雰囲気下、1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (33.8 g)、トリエチルアミン (29.4 mL) およびtert-ブタノール (507 mL) の混合物へ、ジフェニルリン酸アジド (34.0 mL) を加え、90℃にて8時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣とクロロホルム (200 mL) の混合物へ、トリフルオロ酢酸 (24.4 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 1vol%から40vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (30.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.31 (1H, s), 7.46 (2H, s), 5.76 (2H, s), 2.01 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 291.

[0156] 工程 3 - 5 : 3-アミノ-1-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

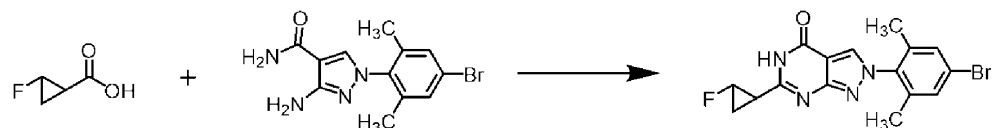
[化83]



氷浴下、3-アミノ-1-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (30.7 g)、エタノール (184 mL) およびジメチルスルホキシド (46 mL) の混合物へ、水酸化ナトリウム (12.7 g) および30%過酸化水素水 (43.1 mL) を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。6M塩酸を用い酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 30vol%から100vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (8.11 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.97 (1H, s), 7.45 (2H, s), 7.30 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 5.53 (2H, br s), 2.02 (6H, s).

[0157] 工程 3 - 6 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6- {(1RS,2SR)-2-フルオロシクロプロピル} -2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
[化84]



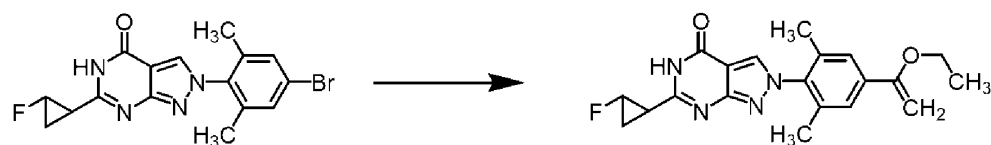
アルゴン雰囲気下、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (252 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) の混合物へ、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート (922 mg) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (6

27 mg) を加え、室温にて5分間攪拌した。反応混合物へ3-アミノ-1-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (300 mg) を加え、50℃にて3時間攪拌後、室温へ放冷した。反応混合物へ酢酸エチルを加え、水にて2度洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣へエタノール (4.8 mL)、水 (4.8 mL) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.17 mL) を加え90℃にて24時間攪拌後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.5 mL) を追加し、100℃にて14時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチルを加え、水、および飽和食塩水にて順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 33vol%から50vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (237 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.91 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.34 (2H, s), 5.19-4.98 (1H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.83-1.64 (2H, m).

[0158] 工程3-7: 2-[4-(1-エトキシビニル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-((1R,2SR)-2-フルオロシクロプロピル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化85]

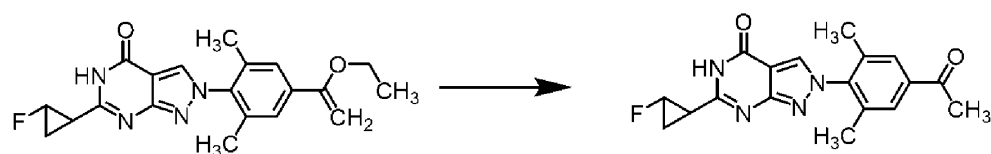


アルゴン雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-((1R,2SR)-2-フルオロシクロプロピル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (237 mg)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン (340 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (44.1 mg) およびトルエン (4.7 mL) の混合物を120℃にて1時間攪拌した。反応混合物を放冷した後、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 20vol%から50vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (149 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.46 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.43 (2H, s), 5.20-

5.00 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 2.8 Hz), 4.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.36-2.24 (1H, m), 2.05 (6H, s), 1.83-1.63 (2H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz).

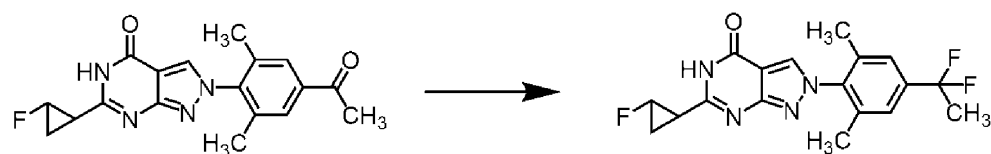
[0159] 工程 3-8 : 2-(4-アセチル-2,6-ジメチルフェニル)-6-[(1RS, 2SR)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
[化86]



アルゴン雰囲気下、2-[4-(1-エトキシビニル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1RS, 2SR)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (149 mg)、2M 塩酸 (1.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) の混合物を50℃にて1時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチルを加え、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (138 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.22 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.76 (2H, s), 5.20-4.99 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.34-2.23 (1H, m), 2.12 (6H, s), 1.84-1.64 (2H, m).

[0160] 工程 3-9 : 2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1RS, 2SR)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 142)
[化87]



アルゴン雰囲気下、2-(4-アセチル-2,6-ジメチルフェニル)-6-[(1RS, 2SR)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (110 mg) とビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (1.1 m

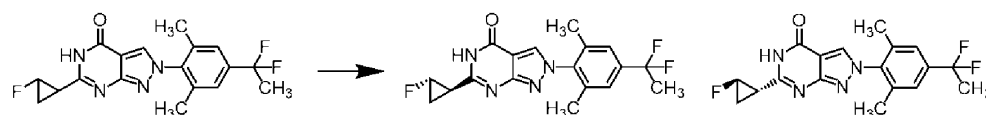
L) の混合物を70℃にて4時間攪拌した。反応混合物を、氷冷下攪拌した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へゆっくり滴下後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：20vol%から50vol%の酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、表題化合物（89 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.14 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.20–5.16 (m, 0.5H), 5.04–5.00 (m, 0.5H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, J = 18.3 Hz), 1.84–1.63 (m, 2H).

LC-MS (MH⁺): 363.

[0161] 工程3 – 10: 2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例147）、および2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例146）

[化88]



2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

（89 mg）を、キラルカラムを用いたカラムクロマトグラフィー {装置名：日本分析工業 自動リサイクル分取HPLC LaboACE LC-7080；カラム：Daicel CHI RALPAK IH, 20 mm(I.D.) x 250 mm(L), 5 μm；ガードカラム：Daicel CHIRALPAK IH, 10 mm(I.D.) x 20 mm(L), 5 μm；カラム温度：30℃；移動相流速：20 mL/min；移動相混合比：isocratic, ヘキサン/エタノール = 80/20} により光学分割することで、第1ピーク画分（24.2 ~ 32.0 min）として2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施

例 1 4 7 の化合物, 38 mg)、および第 2 ピーク画分 (34.3 ~ 44.0 min) として 2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 1 4 6 の化合物, 38 mg) を得た。実施例 1 4 7 の化合物の絶対立体配置は、X線結晶構造解析により決定した。

[2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン : 実施例 1 4 7]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.47 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.21-5.00 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, $J = 18.1$ Hz), 1.83-1.65 (m, 2H).

LC-MS (MH^+): 363.

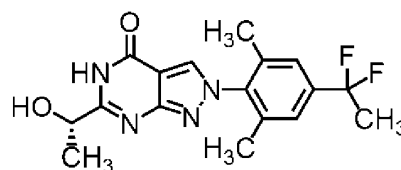
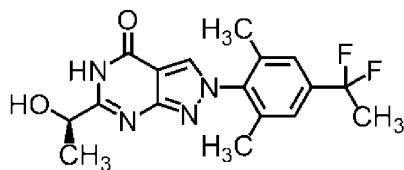
[2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル]-6-[(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン : 実施例 1 4 6]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.21 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.20-5.00 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, $J = 18.1$ Hz), 1.83-1.65 (m, 2H).

LC-MS (MH^+): 363.

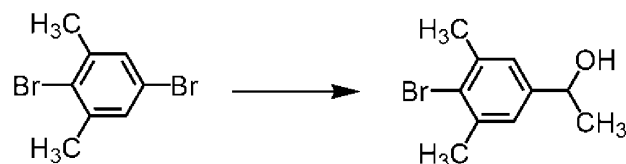
[0162] [製造例 4] : (R)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 1 5 4)、および (S)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 1 5 5) の合成

[化89]



工程４－１：１-(４-ブロモ-３,５-ジメチルフェニル)エタン-１-オール

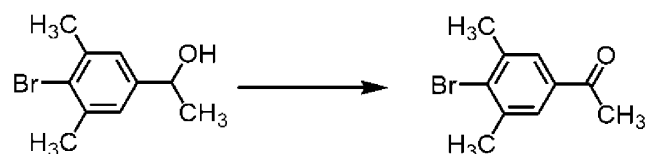
[化90]



アルゴン雰囲気下、 -78°C にて2,5-ジブロモ-1,3-ジメチルベンゼン (6.0 g) とテトラヒドロフラン (120 mL) の混合物へ、1.56 M n-ブチリチウムのヘキサン溶液 (13.8 mL) を5分間かけて滴下した。同温にて15分間攪拌し、アセトアルデヒド (3.0 g) を加えた後、氷浴下15分攪拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチル/ヘキサン混合液にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (7.4 g) を得た。

[0163] 工程４－２：１-(４-ブロモ-３,５-ジメチルフェニル)エタン-１-オン

[化91]

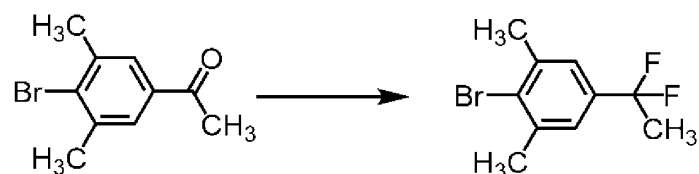


水浴下、1-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)エタン-1-オールの粗生成物 (3.7 g) とジクロロメタン (30 mL) の混合物へ、Dess-Martin試薬 (5.8 g) をゆっくり加えた後、室温にて30分間攪拌した。反応混合物へイソプロパノール (1.0 mL) を加えた後、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒：10vol%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (2.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.64 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.47 (6H, s).

[0164] 工程４－３：2-ブロモ-5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,3-ジメチルベンゼン

[化92]

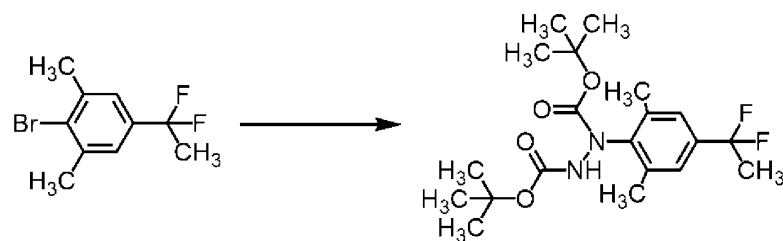


アルゴン雰囲気下、工程４－２と同様に合成した1-(4-ブromo-3,5-ジメチルフェニル)エタン-1-オン (3.2 g) とビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (12.5 g) の混合物を85℃にて2時間攪拌した。反応混合物を、氷冷下攪拌した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へ滴下後、ヘキサン/酢酸エチル混合液を用いて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：0vol%から10vol%の酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、表題化合物 (1.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.20 (2H, s), 2.45 (6H, s), 1.89 (3H, t, $J = 18.1$ Hz).

[0165] 工程４－４：ジ-tert-ブチル 1-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート

[化93]



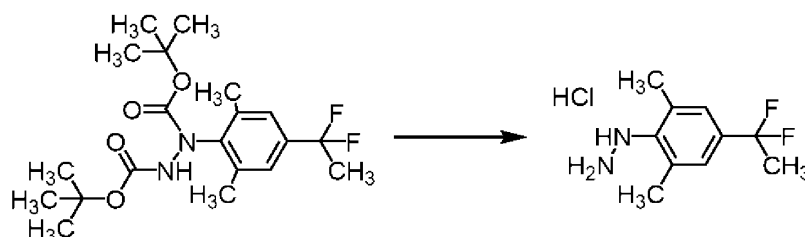
アルゴン雰囲気下 -78°C にて、2-ブromo-5-(1,1-ジフルオロエチル)-1,3-ジメチルベンゼン (750 mg) とテトラヒドロフラン (15 mL) の混合物へ、1.56 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.3 mL) を滴下し、同温にて10分間攪拌後、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (1.0 g) を加えた。同温にて15分間攪拌し、酢酸 (0.3 mL) を加えた後、酢酸エチルにて希釈した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去

した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5vol%から20vol%の酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物（854 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.19 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.59 (1H, br s), 2.38 (6H, s), 1.95–1.82 (3H, m), 1.49–1.37 (18H, br m).

[0166] 工程4－5：{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジン塩酸塩

[化94]

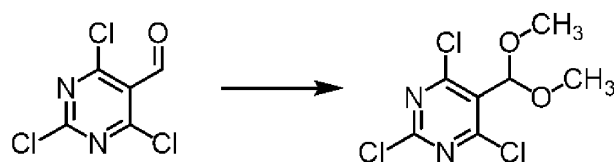


ジ-tert-ブチル 1-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート（854 mg）と4M塩化水素の酢酸エチル溶液（17.1 mL）の混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、減圧下、室温にて1時間乾燥し、表題化合物（497 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.60 (3H, s), 7.30 (2H, s), 6.85 (1H, br s), 2.41 (6H, s), 1.93 (3H, t, J = 18.8 Hz).

[0167] 工程4－6：2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化95]



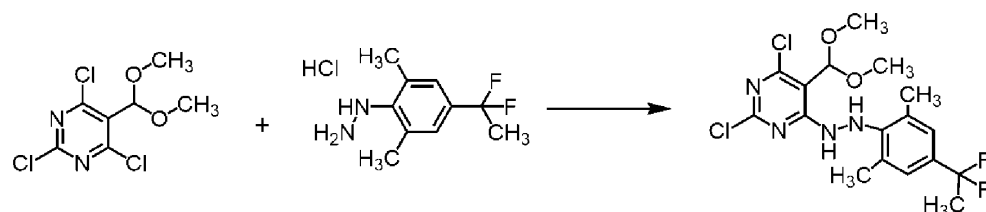
窒素雰囲気下、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルバルデヒド（165 g）のトルエン（990 mL）混合物へ、オルトギ酸トリメチル（500 mL）と硫酸（1.0 mL）を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物へ塩基性シリカゲル（フジシリシア，330 g）を加え、1.5時間攪拌後、加えたシリカゲルをろ去した。シリカゲルを酢酸エチル（1.3 L）にて洗浄後、溶媒を減圧留去し、表題

化合物 (177 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

[0168] 工程 4 – 7 : 2,4-ジクロロ-6-[2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジニル]-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化96]

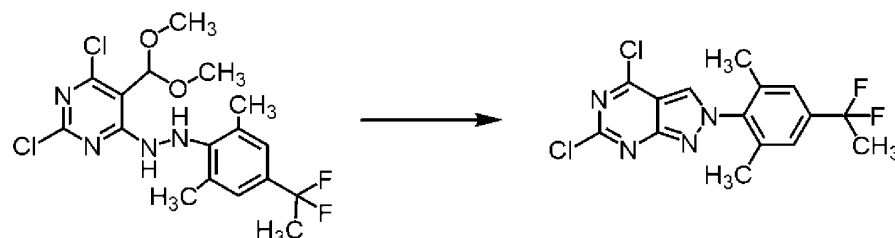


0℃にて、2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (541 mg)、トリエチルアミン (0.88 mL) およびメタノール (9.9 mL) の混合物へ、{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジン 塩酸塩 (497 mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物へ酢酸エチルを加えて攪拌し、生成した固体をろ去後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (885 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.12 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.58 (1H, s), 3.48 (6H, s), 2.50 (6H, s), 1.88 (3H, t, $J = 18.1$ Hz).

[0169] 工程 4 – 8 : 4,6-ジクロロ-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化97]



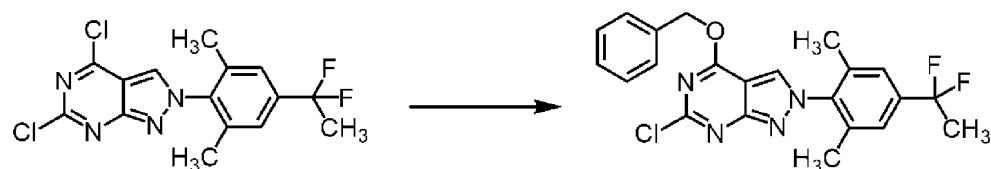
2,4-ジクロロ-6-[2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジニル]-5-(ジメトキシメチル)ピリミジンの粗生成物 (885 mg) とトルエ

ン (8.9 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸 (0.40 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2Mリン酸カリウム水溶液 (4.0 mL) を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 5vol%から33vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (441 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (1H, s), 7.37 (2H, s), 2.07 (6H, s), 1.95 (3H, t, J = 18.1 Hz).

[0170] 工程4-9: 4-(ベンジロキシ)-6-クロロ-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化98]

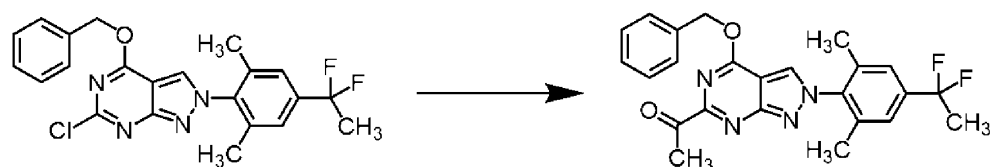


アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60% in oil, 52 mg) とテトラヒドロフラン (8.8 mL) の混合物にベンジルアルコール (0.15 mL) を加え、50℃にて30分間攪拌した。反応混合物を氷冷後、4,6-ジクロロ-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (440 mg) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物へ2M塩酸 (0.75mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル混合液 (v/v = 4/1) を用いて攪拌後ろ取し、表題化合物 (470 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (1H, s), 7.54 (2H, d, J = 6.5 Hz), 7.46-7.39 (3H, m), 7.32 (2H, s), 5.66 (2H, s), 2.04 (6H, s), 1.93 (3H, t, J = 18.1 Hz).

[0171] 工程4-10: 1-[4-(ベンジロキシ)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタン-1-オン

[化99]

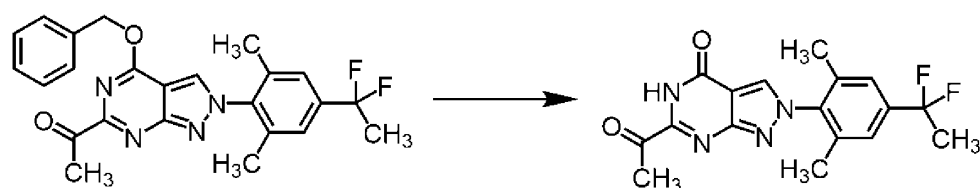


アルゴン雰囲気下、4-(ベンジロキシ)-6-クロロ-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (200 mg)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ (253 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (33 mg) およびトルエン (4.0 mL) の混合物を100℃にて2時間撹拌した。反応混合物を室温へ放冷後、2M塩酸 (4.0 mL) を加え、50℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温へ放冷後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 10vol%から50vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物の粗生成物 (85 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.06 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.62 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.53 (2H, s), 7.45-7.36 (3H, m), 5.73 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.07-1.98 (9H, m).

[0172] 工程4-11: 6-アセチル-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化100]



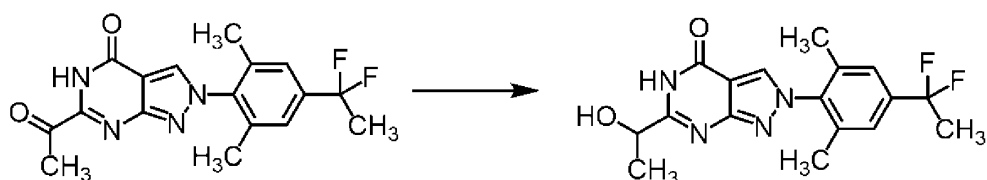
1-[4-(ベンジロキシ)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタン-1-オンの粗生成物 (85 mg) とギ酸 (0.85 mL) の混合物を80℃にて1時間撹拌した。反応混合物を室温へ冷却後、溶媒を減圧留去した。残渣へ酢酸エチル、水、および飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加えて分層後、水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (68 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.80 (1H, s), 8.91 (1H, s), 7.52 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.05-1.99 (9H, m).

[0173] 工程4-12: (RS)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例144)

[化101]



氷冷下、工程4-11と同様に合成した6-アセチル-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (142 mg) とメタノール (2.8 mL) の混合物へ水素化ホウ素ナトリウム (47 mg) を加え、同温にて30分攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣へ酢酸エチル、水、および飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 10vol%から100vol%のアセトニトリル/水) にて精製し、表題化合物 (87 mg) を得た。

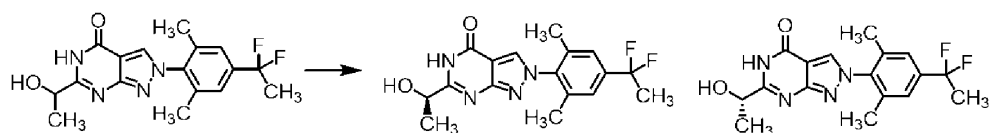
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.32 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.65 (1H, s), 4.58 (1H, dd, $J = 13.6, 6.2$ Hz), 2.01 (9H, dd, $J = 21.4, 16.5$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

LC-MS (MH $^+$): 349.

[0174] 工程4-13: (R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オ

ン（実施例 154）、および(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例 155）

[化102]



(RS)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（85 mg）を超臨界流体クロマトグラフィー {装置名:Waters SFC Prep15 System；カラム：Daicel CHIRALPAK IH/SFC, 10 mm(I.D.) x 250 mm(L), 5 μ m；カラム温度：40℃；移動相流速:15 mL/min；移動相混合比:isocratic, 二酸化炭素/メタノール=92/8} を用いて光学分割することで、第1ピーク画分（8.0～9.5 min）として(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例 154の化合物, 33.4 mg）、および第2ピーク画分（11.2～13.3 min）として(S)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（35.6 mg）を得た。実施例 154の化合物の絶対立体配置は、X線結晶構造解析により決定した。

〔(R)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：実施例 154〕

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.35 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.64 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 2.04-1.98 (9H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.5 Hz). LC-MS (MH⁺): 349.

〔(S)-2-{4-(1,1-ジフルオロエチル)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：実施例

1 5 5]

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.37 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.67 (1H, s), 4.58 (1H, q, J = 6.6 Hz), 2.04–1.98 (9H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz).

LC-MS (MH⁺): 349.

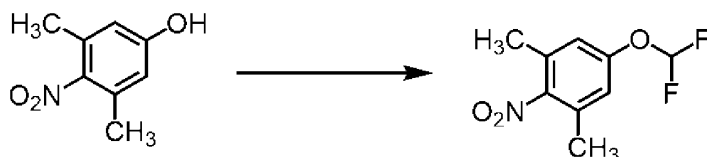
[0175] [製造例 5] : (R)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 165)、および(S)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 166) の合成

[化103]



工程 5-1 : 5-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジメチル-2-ニトロベンゼン

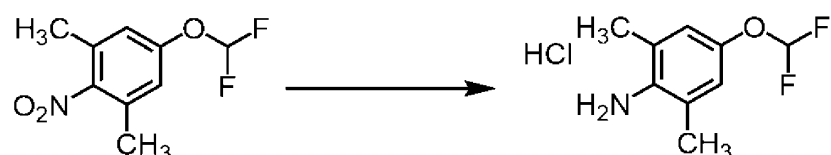
[化104]



-18℃にて、3,5-ジメチル-4-ニトロフェノール (20 g) とアセトニトリル (120 mL) の混合物へ、8 M水酸化カリウム水溶液 (59.8 mL) と(ブロモジフルオロメチル)ホスホン酸ジエチル (38.3 mL) を加えた。同温にて30分攪拌後、室温へ昇温し更に30分攪拌した。0℃にて、反応混合物へ濃塩酸 (20 mL) を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 0vol%から11vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (23.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.88 (2H, s), 6.52 (1H, t, $J = 73.1$ Hz), 2.33 (6H, s).

[0176] 工程 5 - 2 : 4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルアニリン 塩酸塩
[化105]

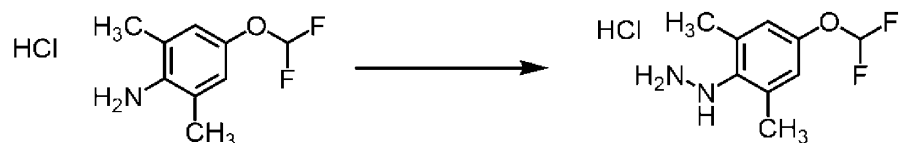


5-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジメチル-2-ニトロベンゼン (23.1 g) とエタノール (130 mL) の混合物へ、10%パラジウム炭素 (566 mg) を加え、水素雰囲気下 (常圧) 室温にて終夜攪拌した。セライトを用いて、パラジウム触媒をろ去した後、溶媒を減圧留去した。氷冷下、残渣へ4M塩化水素の酢酸エチル溶液 (35 mL) とヘキサン/酢酸エチル混合液 ($v/v = 3/1$, 100mL) を加えた。生成した固体をろ取後、ヘキサン/酢酸エチル ($v/v = 3/1$) 混合液にて洗浄し、表題化合物 (19.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.14 (1H, t, $J = 74.3$ Hz), 6.93 (2H, s), 2.32 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 188.

[0177] 工程 5 - 3 : {4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジン塩酸塩
[化106]



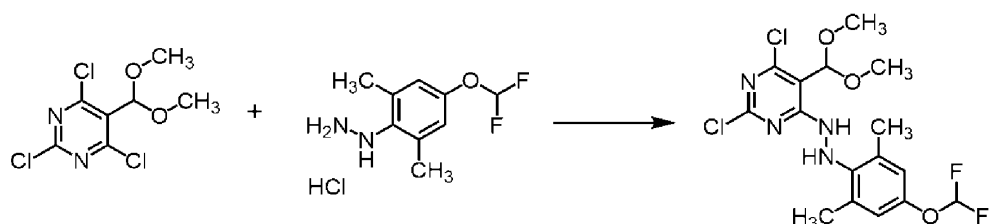
4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルアニリン 塩酸塩 (19.5 g) と 6 M 塩酸 (98 mL) の混合物へ濃塩酸 (59 mL) を加えた後、 -10°C へ冷却した。同温にて、亜硝酸ナトリウム (6.3 g) 水溶液 (19.5 mL) を10分かけてゆっくり滴下後、さらに2時間攪拌した。同温にて、反応混合物へ塩化スズ (II) 2水和物 (29.5 g) と濃塩酸 (33 mL) の混合物を加えた後、室温まで自然昇温

しながら1.5時間攪拌した。生成した固体をろ取後、2 M 塩酸およびジイソプロピルエーテルにて順次洗浄し、表題化合物（10 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.61 (3H, s), 7.20 (1H, t, $J = 74.4$ Hz), 6.93 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 2.39 (6H, s).

[0178] 工程5-4: 2,4-ジクロロ-6-[2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジニル]-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

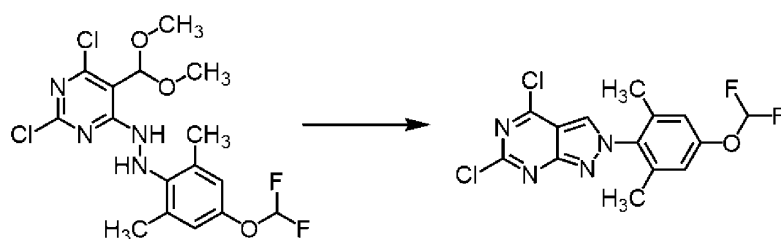
[化107]



0°C にて、{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジン 塩酸塩（7.9 g）、製造例4の工程4-6と同様に合成した2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン（10 g）およびメタノール（100 mL）の混合物へ、トリエチルアミン（16.2 mL）を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣へ酢酸エチルを加え、生成した塩をろ去した後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0179] 工程5-5: 4,6-ジクロロ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化108]

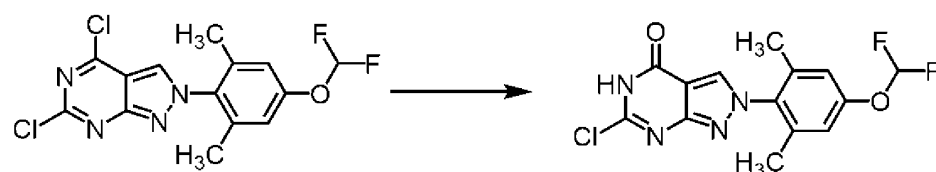


2,4-ジクロロ-6-[2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}ヒドラジニル]-5-(ジメトキシメチル)ピリミジンの粗生成物とトルエン（278 mL）の混合物へトリフルオロ酢酸（12.7 mL）を加え、室温にて1時間攪拌し

た。反応混合物を終夜静置した後、溶媒を減圧留去した。残渣へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0180] 工程 5 - 6 : 6-クロロ-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化109]

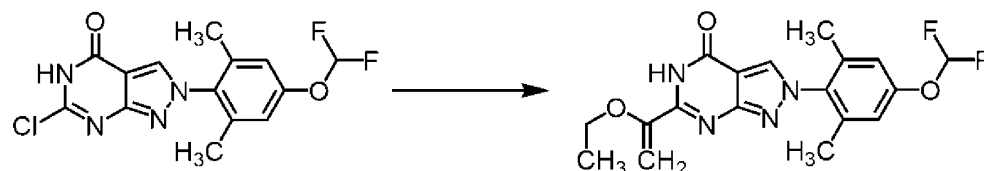


4,6-ジクロロ-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物とテトラヒドロフラン (118 mL) の混合物へ 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (32.9 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 M 塩酸を用い中和後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 25vol% から 55vol% の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテル/酢酸エチル混合液 (v/v = 2/1) を用いて攪拌後ろ取し、表題化合物 (4.83 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.12 (2H, s), 1.98 (6H, s).

[0181] 工程 5 - 7 : 2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-エトキシビニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化110]



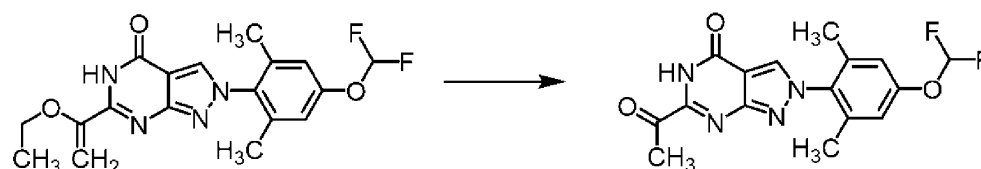
アルゴン雰囲気下、6-クロロ-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェ

ニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (300 mg)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ (477 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (62 mg) およびトルエン (6.0 mL) の混合物を、100℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却し、水を加え分層した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (331 mg) を得た。

LC-MS (MH⁺): 377.

[0182] 工程5-8: 6-アセチル-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化111]

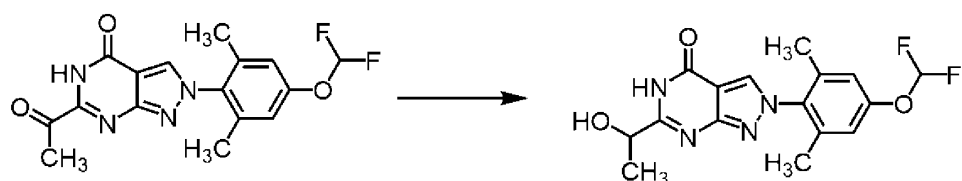


2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-エトキシビニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの粗生成物 (332 mg) とテトラヒドロフラン (5.0 mL) の混合物へ、2M 塩酸 (5.0 mL) を加え室温にて30分間攪拌後、50℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 30vol%から80vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (271 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.79 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.15 (2H, s), 2.63 (3H, s), 1.99 (6H, s).

[0183] 工程5-9: (RS)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例141)

[化112]



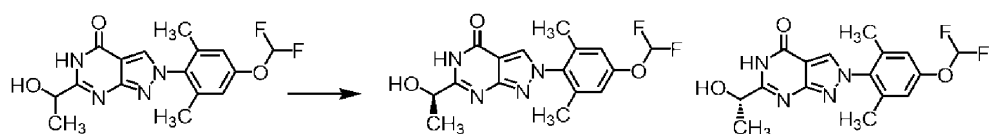
0℃下、6-アセチル-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (271 mg)、メタノール (5.4 mL) およびテトラヒドロフラン (2.7 mL) の混合物へ、水素化ホウ素ナトリウム (59 mg) を加え、同温にて45分撹拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチル、水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：60vol%から100vol%の酢酸エチル/ヘキサン、続いて0vol%から10vol%のメタノール/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 (98 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 0.5 Hz), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.12 (2H, s), 5.64 (1H, s), 4.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 1.98 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz).

LC-MS (MH⁺): 351.

[0184] 工程5-10: (R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例165)、および(S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例166)

[化113]



(RS)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (98 mg) を、

キラルカラムを用いたカラムクロマトグラフィー {装置名：日本分析工業 自動リサイクル分取HPLC LaboACE LC-7080；カラム：Daicel CHIRALPAK IJ, 20 mm(I.D.) x 250 mm(L), 5 μ m；カラム温度：室温；移動相流速：15 mL/min；移動相混合比：isocratic, 水/アセトニトリル = 70/30} により光学分割することで、第1ピーク画分 (23.2~28.5 min) として(R)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 165 の化合物, 42.9 mg), および第2ピーク画分 (28.9~34.5 min) として(S)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 166 の化合物, 42.6 mg) を得た。実施例 165 の化合物の絶対立体配置は、X線結晶構造解析により決定した。

[(R)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：実施例 165]

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.30 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.12 (2H, s), 5.61 (1H, s), 4.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.98 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz).

LC-MS (MH⁺): 351.

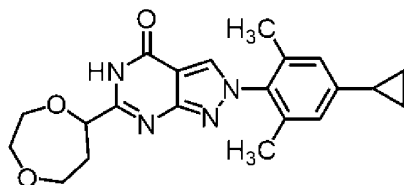
[(S)-2-{4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル}-6-(1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン：実施例 166]

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.31 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.12 (2H, s), 5.65 (1H, br s), 4.57 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.98 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz).

LC-MS (MH⁺): 351.

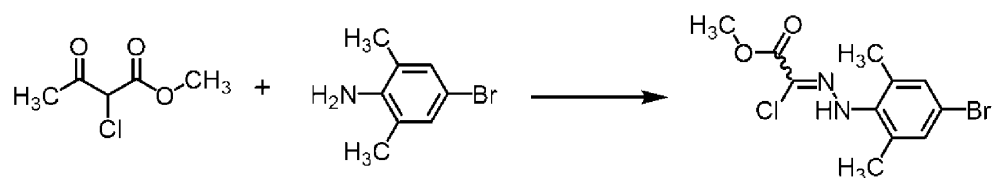
[0185] [製造例 6] : 2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,4-ジオキセパン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実

施例 163、ラセミ体）及び各光学活性体（実施例 178、179）の合成
[化114]



工程 6-1：メチル 2- {2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル) ヒドラジニリ
デン} -2-クロロアセテート

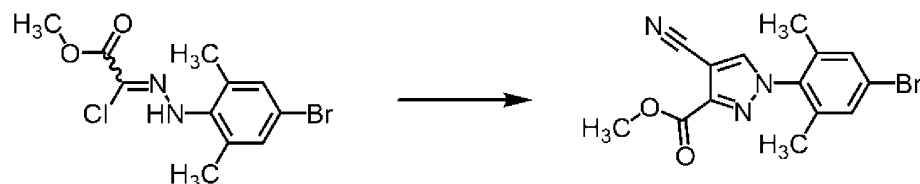
[化115]



4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン (45 g)、エタノール (72 mL)、および水 (25 mL) の混合物へ濃塩酸 (47 mL) を加えた後、 -10°C へ冷却した。同温にて、反応混合物へ亜硝酸ナトリウム (17.1 g) の水溶液 (54 mL) を30分かけてゆっくり滴下後、さらに30分攪拌した。同温にて反応混合物へ、2-クロロ-3-オキソブタン酸メチル (27 mL) および酢酸ナトリウム (55.4 g) の水溶液 (315 mL) を滴下した。反応混合物を更に2時間攪拌後、水層を酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0186] 工程 6-2：メチル 1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラ
ゾール-3-カルボキシレート

[化116]



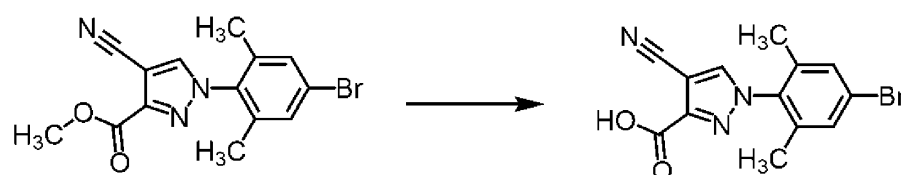
アルゴン雰囲気下、メチル 2- {2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル) ヒドラ

ジニリデン}-2-クロロアセテートの粗生成物とクロロホルム（580 mL）の混合物へ、トリエチルアミン（36 mL）およびフマロニトリル（20 g）を加えた。反応混合物を80℃へ加熱し、40分撹拌した。反応混合物を室温へ冷却後、シリカゲル（250 g）を加えて30分撹拌した。加えたシリカゲルをセライトを用いてろ去し、シリカゲルを酢酸エチルにて洗浄した。溶媒を減圧留去後、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄し、表題化合物（36.7 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.01 (1H, s), 7.57 (2H, s), 3.90 (3H, s), 1.96 (6H, s).

[0187] 工程6-3: 1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

[化117]

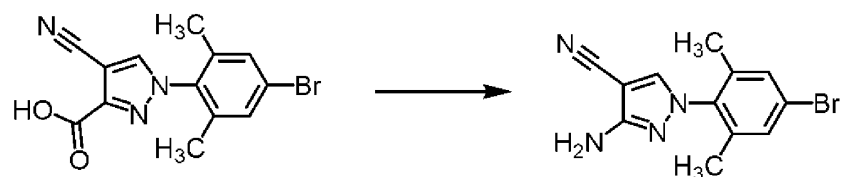


メチル 1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（36 g）とメタノール（360 mL）の混合物へ、2 M 水酸化ナトリウム水溶液（110 mL）を加え、室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を6 M 塩酸にて中和後、生成した固体をろ取した。得られた固体へ、1M 塩酸、飽和食塩水、および酢酸エチルを加え分層し、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を混合し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的物1を得た。また、固体ろ取時の母液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去し、目的物2を得た。目的物1および2を合わせて酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサン混合液中で撹拌後、固体をろ取し、表題化合物（30 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 13.86 (1H, s), 8.95 (1H, s), 7.56 (2H, s), 1.97 (6H, s).

[0188] 工程6-4: 3-アミノ-1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

[化118]

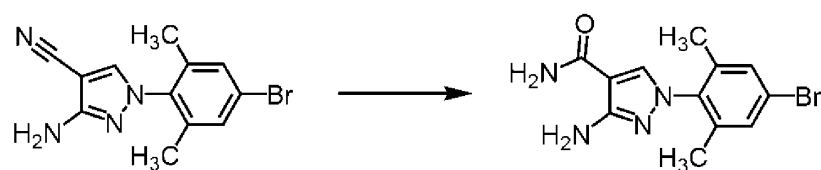


アルゴン雰囲気下、1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (30 g) と *tert*-ブタノール (450 mL) の混合物へ、トリエチルアミン (26 mL) およびジフェニルホスホリルアジド (30 mL) を加え、90℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温へ冷却後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム (180 mL) にて希釈後、トリフルオロ酢酸 (22 mL) を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応混合物を0℃へ冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 1vol%から40vol%の酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (11 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.31 (1H, s), 7.46 (2H, s), 5.76 (2H, s), 2.01 (6H, s).

[0189] 工程 6 - 5 : 3-アミノ-1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化119]

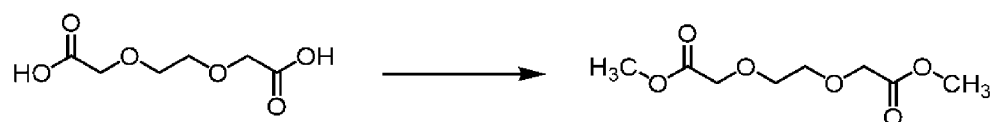


アルゴン雰囲気下、3-アミノ-1-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (11 g)、エタノール (66 mL) およびジメチルスルホキシド (17 mL) の混合物へ、0℃にて水酸化ナトリウム (4.5 g) および 30%過酸化水素水 (15 mL) を加えた。室温にて40分撹拌後、飽和亜硫酸ナト

リウム水溶液、および濃塩酸を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルにより洗浄し、表題化合物 (10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7.97 (1H, s), 7.45 (2H, s), 7.31 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 5.53 (2H, s), 2.02 (6H, s).

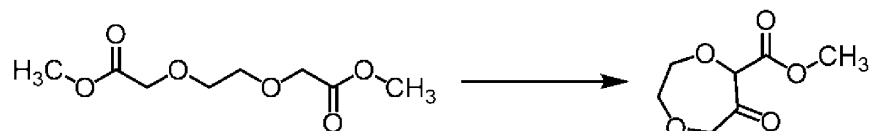
[0190] 工程 6 – 6 : 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシ)]二酢酸ジメチル
[化120]



アルゴン雰囲気下、2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシ)]二酢酸 (10 g) とメタノール (50 mL) の混合物へ、硫酸 (0.15 mL) を室温で加えた。反応混合物を 80°C にて 24 時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を混合して無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 29vol% から 50vol% のヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (9.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 4.14 (4H, s), 3.65 (6H, s), 3.61 (4H, s).

[0191] 工程 6 – 7 : メチル 6-オキソ-1,4-ジオキセパン-5-カルボキシレート
[化121]



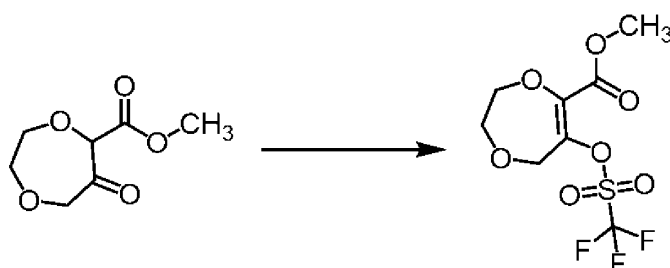
アルゴン雰囲気下 100°C にて、ナトリウム *tert*-ブトキシド (9.8 g) とテトラヒドロフラン (150 mL) の混合物へ、2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシ)]二酢酸ジメチル (9.5 g) とテトラヒドロフラン (150 mL) の混合物を 1 時間かけて滴下した。同温にて 3 時間攪拌後、室温へ冷却し終夜攪拌した。反応

混合物へ酢酸（6.6 mL）を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣へ水と酢酸エチルを加えて分層後、水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を混合して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：5vol%から60vol%のヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（3.2 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 5.10 (1H, s), 4.35 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.25 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.10-4.00 (2H, m), 3.92-3.85 (1H, m), 3.72-3.65 (4H, m).

[0192] 工程 6－8：メチル 6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-5H-1,4-ジオキセピン-7-カルボキシレート

[化122]

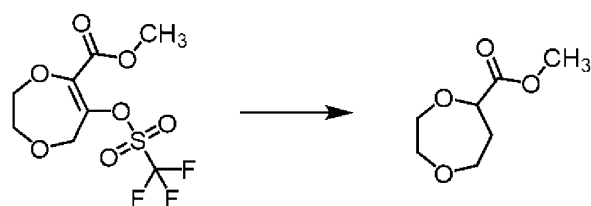


アルゴン雰囲気下0℃にて、メチル 6-オキソ-1,4-ジオキセパン-5-カルボキシレート（3.0 g）と重クロロホルム（35 mL）の混合物へ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（7.1 mL）およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物（3.4 mL）を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および酢酸エチルを加えて分層後、水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を混合し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：0 vol%から30vol%のヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（4.8 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.49 (2H, s), 4.21-4.18 (2H, m), 3.89-3.87 (2H, m), 3.77 (3H, s).

[0193] 工程 6－9：メチル 1,4-ジオキセパン-5-カルボキシレート

[化123]

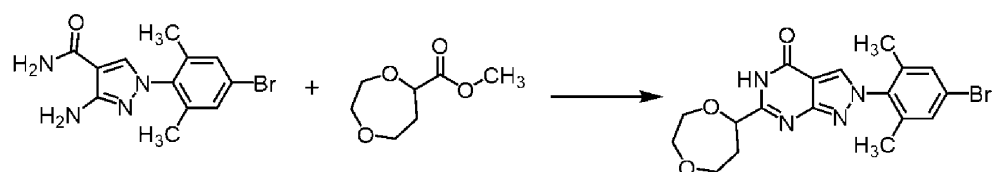


0℃にて、メチル 6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-5H-1,4-ジオキセピン-7-カルボキシレート (4.8 g) とメタノール (71 mL) の混合物へ塩化ニッケル(II) (0.6 g) を加えた。同温にて、反応混合物へ水素化ホウ素ナトリウム (2.1 g) を4回に分けて加えた後、室温へ昇温し、更に1時間攪拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および酢酸エチルを加えて有機層を分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 5vol%から60vol%のヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (1.7 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.36 (1H, dd, J = 9.7, 5.4 Hz), 3.87-3.84 (1H, m), 3.71-3.64 (8H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 2.07-1.97 (1H, m).

[0194] 工程 6-10: 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,4-ジオキセパン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化124]



3-アミノ-1-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (600 mg)、メチル 1,4-ジオキセパン-5-カルボキシレート (370 mg)、ナトリウムメトキシド (5M メタノール溶液, 1.6 mL) およびメタノール (3.6 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、120℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、1M塩酸、水、酢酸エチルを加えて有機層を分層後

、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を混合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：20vol%から100vol%のヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（380 mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.65 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.5, 4.9 Hz), 4.02-3.96 (1H, m), 3.78-3.68 (5H, m), 2.43-2.39 (1H, m), 2.33-2.29 (1H, m), 1.96 (6H, s).

[0195] 工程6-11: (RS)-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,4-ジオキセパン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例163）

[化125]



アルゴン雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,4-ジオキセパン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（155 mg）、シクロプロピルボロン酸（95 mg）、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド（24 mg）、およびトルエン（3.0 mL）の混合物へ、2M リン酸三カリウム水溶液（0.55 mL）を加え100℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温へ冷却後、水を加えて有機層を分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を混合して無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：20vol%から80vol%のヘキサン/酢酸エチル）にて精製した。次いで逆相カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：20vol%から100vol%のアセトニトリル/水）で精製し、表題化合物（96 mg）を得た。

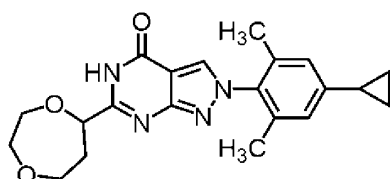
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.4, 5.0 Hz), 4.01-3.98 (1H, m), 3.87-3.69 (5H, m), 2.45-2.40 (1H, m), 2.32-2.29 (1H, m), 1.97-1.91 (7H, m), 1.01-0.96 (2H, m)

), 0.74 (2H, dt, $J = 8.3, 3.2$ Hz).

LC-MS (MH⁺): 381.

[0196] 工程 6 – 1 2 : 2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,4-ジオキセパン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの各光学活性体 (実施例 1 7 8、1 7 9)

[化126]



(RS)-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,4-ジオキセパン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (97 mg) を超臨界流体クロマトグラフィー {装置名:Waters SFC Prep15 System; カラム: Daicel CHIRALPAK IG/SFC, 10 mm(I.D.) x 250 mm(L), 5 μ m; カラム温度:40 $^{\circ}$ C; 移動相流速:15 mL/min; 移動相混合比:isocratic, 二酸化炭素/メタノール=60/40} を用いて光学分割することで、第1ピーク画分 (6.4~7.7 min) として実施例 1 7 8 の化合物 (37 mg), および第2ピーク画分 (9.2~11.5 min) として実施例 1 7 9 の化合物 (40 mg) を得た。

[実施例 1 7 8]

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.61 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.68 (1H, dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz), 4.01-3.98 (1H, m), 3.83-3.73 (5H, m), 2.38-2.32 (2H, m), 1.95-1.92 (7H, m), 0.98 (2H, td, $J = 7.1, 4.7$ Hz), 0.76-0.72 (2H, m).

LC-MS (MH⁺): 381.

[実施例 1 7 9]

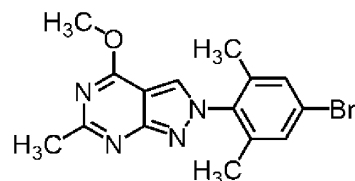
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.62 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.68 (1H, dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz), 4.00 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.84-3.69 (5H, m), 2.43-2.29 (2H, m), 1.94-1.91 (7H, m), 0.98 (2H, dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz).

z), 0.73 (2H, q, J = 4.8 Hz).

LC-MS (MH⁺): 381.

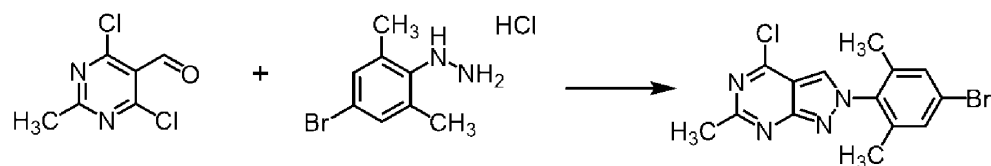
[0197] [製造例 7] : 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-メトキシ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (実施例 210) の合成

[化127]



工程 7-1 : 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-クロロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化128]



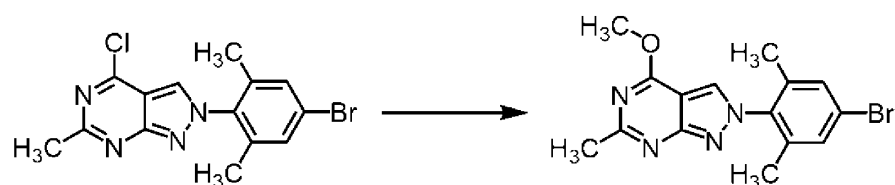
アルゴン雰囲気下0℃にて、(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (200 mg)、トリエチルアミン (0.44 mL)、テトラヒドロフラン (1.5 mL) および水 (0.75 mL) の混合物へ、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド (150 mg) を加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応混合物へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 10vol%から70vol%の酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (100 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.11 (1H, s), 7.39 (2H, s), 2.84 (3H, s), 2.01 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 353.

[0198] 工程 7-2 : 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-メトキシ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化129]



アルゴン雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4-クロロ-6-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (100 mg) とメタノール (1.5 mL) の混合物へ、5 M ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.28 mL) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：10vol%から80vol%の酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、表題化合物 (15 mg) を得た。

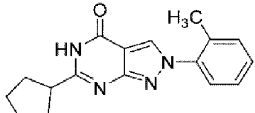
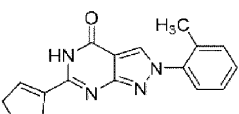
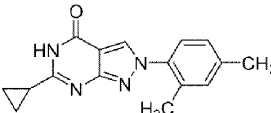
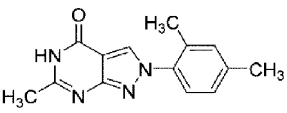
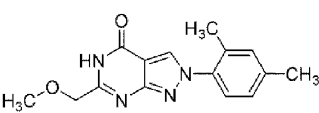
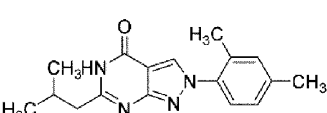
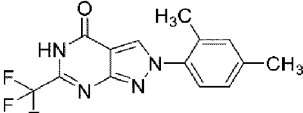
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 8.82 (1H, s), 7.56 (2H, s), 4.09 (3H, s), 2.58 (3H, s), 1.93 (6H, s).

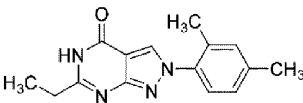
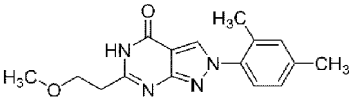
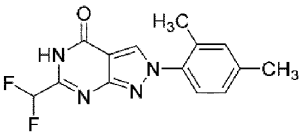
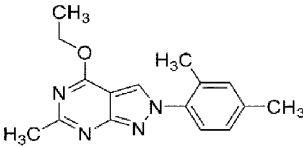
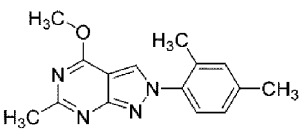
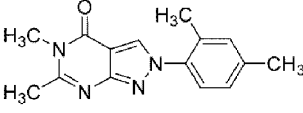
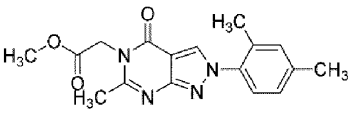
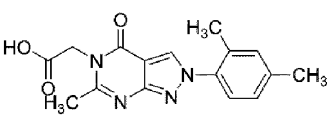
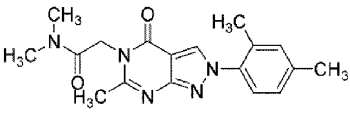
LC-MS (MH^+): 347.

[0199] 上記製造方法及び製造例と同様の方法により、又必要に応じて公知の方法を用いることにより、その他の実施例の化合物を得た。各実施例化合物の構造式及び物性データを以下の表に示す。

[0200]

[表1]

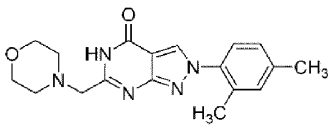
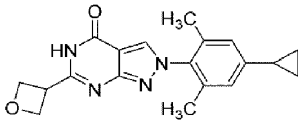
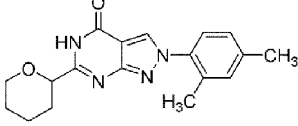
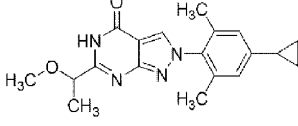
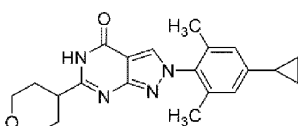
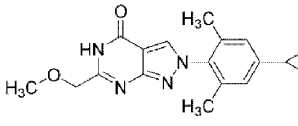
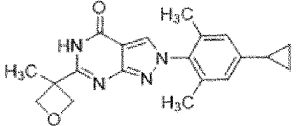
実施例 No.	構造	コメント	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
1			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.67 (1H, br s), 8.74 (1H, s), 7.45-7.35 (4H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.01-1.93 (2H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.62-1.58 (2H, m).	295
2			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.64 (1H, br s), 8.78 (1H, s), 7.45-7.38 (4H, m), 7.07-7.07 (1H, m), 2.75-2.72 (2H, m), 2.58-2.53 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.94-1.89 (2H, m).	293
3			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.43 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 2H).	281
4			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.34 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.15 (3H, s).	255
5			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.32 (2H, s), 3.37 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.17 (3H, s).	285
6			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.69 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.46 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.23-2.13 (1H, m), 2.18 (3H, s), 0.94 (6H, d, J = 6.7 Hz).	297
7			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.18 (1H, br s), 8.94 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 2.37 (3H, s), 2.18 (3H, s).	309

8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.70 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.36 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.5 Hz).	269
9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.74 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.26 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.17 (3H, s).	299
10		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.60 (1H, br s), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.78 (1H, t, J = 53.2 Hz), 2.35 (3H, s), 2.16 (3H, s).	291
11		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.79 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.56 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.99 (3H, s).	283
12		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.82 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.09 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.15 (3H, s).	269
13		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.74 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.48 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.16 (3H, s).	269
14		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.82 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.91 (2H, s), 3.74 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.18 (3H, s).	327
15		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 13.29 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.81 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.18 (3H, s).	313
16		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.78 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.98 (2H, s), 3.13 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.19 (3H, s).	340

17			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.78 (1H, s), 8.20-8.18 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.69 (2H, s), 2.65 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.47 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.19 (3H, s).	326
18			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.76 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 7.52 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s).	334
19			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.72 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 6.93 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.93-1.90 (7H, m), 0.98-0.95 (2H, m), 0.72-0.70 (2H, m).	295
20			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.02 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 7.01-6.99 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.00-1.93 (2H, m), 1.08-0.99 (6H, m), 0.78-0.76 (2H, m).	325
21			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.00 (1H, s), 8.58 (1H, br s), 6.94 (2H, s), 1.95-1.91 (8H, m), 1.08-1.07 (2H, m), 1.01-0.98 (4H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	321
22			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.60 (1H, s), 8.60 (1H, s), 6.96 (2H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.27-2.21 (2H, m), 1.99-1.94 (7H, m), 1.43-1.39 (2H, m), 1.02-0.95 (2H, m), 0.75-0.72 (2H, m).	335
23			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.70 (1H, s), 8.61 (1H, s), 6.95 (2H, s), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.95-1.92 (7H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.01-0.96 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	309
24			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.97 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 2.14 (3H, s), 1.96-1.94 (2H, m), 1.07-0.96 (6H, m), 0.73-0.71 (2H, m).	307

25			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.83 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz), 4.39 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H).	337
26			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.72 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.3, 1.7 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H).	323
27			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.79 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.32 (2H, s), 3.38 (3H, s), 1.96 (6H, s).	363
28		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.68 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.53 (1H, dd, J = 9.7, 3.0 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 11.6, 2.6 Hz), 3.90-3.87 (1H, m), 3.77-3.73 (3H, m), 3.62-3.59 (1H, m), 1.96 (6H, s).	405
29		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.81 (1H, s), 8.63 (1H, s), 6.95 (2H, s), 4.03-4.00 (1H, m), 3.91-3.85 (2H, m), 3.80-3.74 (1H, m), 3.41-3.40 (1H, m), 2.32-2.21 (2H, m), 1.95-1.90 (7H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.75-0.71 (2H, m).	351
30			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.86 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.55 (2H, s), 1.96 (6H, s), 1.91-1.88 (2H, m), 1.78-1.76 (2H, m).	384
31		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.49 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 7.4, 6.4 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 14.7, 7.1 Hz), 3.84-3.82 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.27-2.11 (5H, m), 2.00-1.91 (2H, m).	311

32		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.91 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 15.5, 8.6 Hz), 3.53-3.45 (2H, m), 3.38-3.34 (1H, m), 3.20-3.13 (1H, m), 2.58-2.55 (1H, m), 2.39-2.35 (4H, m), 2.17 (3H, s).	359
33			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 3.97-3.94 (2H, m), 3.40-3.36 (2H, m), 2.86-2.82 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.86-1.74 (4H, m).	325
34		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.74 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.05-4.03 (1H, m), 3.87-3.84 (1H, br m), 3.52 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.37-3.32 (1H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.09-2.05 (1H, m), 1.85-1.80 (1H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	325
35		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.78 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.68 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.37 (3H, s), 2.18 (3H, s).	297
36		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.78 (1H, s), 8.69 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.53 (1H, dd, J = 8.2, 6.9 Hz), 4.68 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.96-2.94 (2H, m), 1.96-1.93 (7H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.74-0.73 (2H, m).	337
37			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.77 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.25-3.21 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.36 (3H, s), 2.20-2.13 (5H, m).	361

38			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.45 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.61 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.43 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.17 (3H, s).	340
39			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.87 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.82-4.80 (2H, m), 4.25-4.21 (1H, m), 1.96-1.91 (7H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	337
40		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.39 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 10.8, 2.4 Hz), 4.00-3.99 (1H, m), 3.57-3.51 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.88-1.77 (3H, m), 1.61-1.56 (3H, m).	325
41		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.64 (1H, s), 8.67 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.26 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.28 (3H, s), 1.96-1.92 (7H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.00-0.97 (2H, m), 0.75-0.72 (2H, m).	339
42			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.72 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.95 (2H, s), 3.96-3.94 (2H, m), 3.39-3.36 (2H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 1.97-1.91 (7H, m), 1.83-1.78 (4H, m), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	365
43			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.67 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.32 (2H, s), 3.38 (3H, s), 1.97-1.91 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	325
44			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 6.96 (2H, s), 4.99 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.1 Hz), 1.98-1.91 (7H, m), 1.68 (2H, s), 1.00-0.97 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	351

45			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.86 (1H, s), 8.65 (1H, s), 6.96 (2H, s), 3.38-3.36 (1H, m), 3.07-3.01 (2H, m), 2.96-2.88 (2H, m), 1.97-1.93 (7H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	371
46			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.87-3.80 (2H, m), 3.39 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.31-3.24 (2H, m), 1.96 (6H, s), 1.90-1.79 (1H, m), 1.64-1.56 (2H, m), 1.32-1.09 (2H, m).	447
47			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.70 (1H, s), 8.67 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.86-3.80 (2H, m), 3.39 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.30-3.23 (2H, m), 1.91 (6H, s), 1.89-1.80 (1H, m), 1.64-1.56 (2H, m), 1.32-1.09 (3H, m), 1.02-0.96 (2H, m), 0.76-0.71 (2H, m).	409
48			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 6.95 (2H, s), 1.95-1.92 (7H, m), 1.56-1.48 (4H, m), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	339
49			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.88 (1H, s), 8.65 (1H, s), 6.95 (2H, s), 2.53-2.51 (6H, m), 1.96-1.90 (7H, m), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	365
50		光学活性体 (実施例 51 のエナンチ オマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.80 (1H, s), 8.63 (1H, s), 6.95 (2H, s), 4.02 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.91-3.85 (2H, m), 3.79-3.75 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 2.35-2.18 (2H, m), 1.96-1.93 (7H, m), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	351
51		光学活性体 (実施例 50 のエナンチ オマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.80 (1H, s), 8.63 (1H, s), 6.95 (2H, s), 4.02 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.89-3.86 (2H, m), 3.79-3.75 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 2.29-2.24 (2H, m), 1.97-1.91 (7H, m), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	351

52			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.78 (1H, s), 8.65 (1H, s), 6.96 (2H, s), 3.96 (2H, s), 2.23 (2H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 1.96-1.91 (7H, m), 1.86 (2H, dd, J = 4.5, 1.7 Hz), 1.40 (3H, s), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	377
53			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.56 (1H, s), 6.81 (2H, s), 3.79 (3H, s), 1.93-1.91 (7H, m), 1.08-1.07 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).	311
54			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.02 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.10 (2H, s), 1.98-1.97 (7H, m), 1.09-1.00 (4H, m).	347
55			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.67 (2H, s), 2.03 (6H, s), 1.97-1.95 (1H, m), 1.08-1.07 (2H, m), 1.03-1.00 (2H, m).	349
56		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.44-4.40 (2H, m), 3.81-3.78 (1H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 3.42-3.32 (2H, m), 1.96 (6H, s), 1.73-1.71 (1H, m), 1.58-1.54 (1H, m), 1.47-1.40 (1H, m).	433
57		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.66 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.43-4.39 (2H, m), 3.81-3.78 (1H, m), 3.63-3.57 (1H, m), 3.55-3.51 (1H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 1.97-1.91 (8H, m), 1.73-1.71 (1H, m), 1.58-1.53 (1H, m), 1.47-1.41 (1H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	395
58			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.72 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.79-0.74 (m, 2H).	351

59			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.96 (1H, s), 8.58 (1H, s), 4.86-4.77 (1H, m), 2.56-2.51 (2H, m), 2.33 (2H, br s), 2.16 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.96-1.94 (1H, br m), 1.81-1.79 (2H, br m), 1.07-1.00 (4H, m).	325
60			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.74 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.53 (2H, s), 2.19 (6H, s), 1.95 (6H, s).	385
61			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.05 (1H, s), 8.67 (1H, s), 4.76-4.70 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.97 (1H, t, J = 8.3 Hz), 1.45 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.09-1.01 (4H, m).	367
62			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.06 (1H, br s), 8.74 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 1.8, 0.7 Hz), 6.29 (1H, t, J = 2.1 Hz), 5.29 (2H, s), 1.92 (6H, s).	399
63		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.67 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 4.03-4.01 (1H, m), 3.91-3.85 (2H, m), 3.78-3.76 (1H, m), 3.41-3.39 (1H, m), 2.34-2.24 (2H, m), 1.98 (6H, s).	377
64			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.74 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 3.96-3.94 (2H, m), 3.40-3.35 (2H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.82-1.79 (4H, br m).	391
65			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.70 (1H, s), 4.77-4.71 (1H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.00-1.95 (2H, m), 1.89-1.84 (2H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.62-1.59 (2H, m), 1.45 (6H, d, J = 6.7 Hz).	395
66			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.84 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.52 (2H, s), 4.34 (2H, s), 3.52 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.28 (2H, t, J = 8.3 Hz), 1.99 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.94 (6H, s).	416

67		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.79 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.42-7.28 (5H, m), 6.83 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.80 (3H, s), 1.93 (6H, s).	391
68		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.00 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.55 (2H, s), 2.83-2.77 (2H, m), 1.98-1.88 (7H, m), 1.70-1.66 (1H, m).	391
69		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.99 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.97 (2H, s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.54-2.50 (2H, m), 1.99-1.91 (8H, m), 1.71-1.66 (1H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	353
70		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.82 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s), 1.71 (6H, d, J = 22.0 Hz).	379
71		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.67 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.53 (2H, s), 2.59-2.56 (1H, m), 1.95-1.92 (8H, m), 1.81-1.78 (2H, br m), 1.70-1.67 (1H, br m), 1.58-1.52 (2H, m), 1.32-1.20 (3H, br m).	401
72		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.19 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.89-4.81 (4H, m), 4.30-4.25 (1H, m), 2.89 (3H, s), 1.85 (6H, s).	417
73		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.89 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.96 (2H, s), 3.90-3.87 (2H, m), 3.67-3.65 (2H, br m), 2.33-2.16 (2H, m), 2.08 (2H, t, J = 11.9 Hz), 1.97-1.94 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	383
74		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, br s), 8.73 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.32 (1H, br s), 3.65 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.96 (6H, s), 1.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.11 (6H, s).	435
75		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.89 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.35 (t, 1H, J = 73.5 Hz), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 4H), 0.79-0.74 (m, 2H).	373

76			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.99 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.59 (t, 1H, J = 73.3 Hz), 4.11 (br s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H).	377
77			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.78 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.55 (2H, s), 4.88-4.79 (4H, m), 4.27-4.20 (1H, m), 1.98 (6H, s).	375
78		光学活性体 (実施例 79 のエナンチ オマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.07 (1H, s), 8.72 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.28-3.97 (4H, m), 2.80-2.54 (2H, m), 1.97-1.92 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.75-0.72 (2H, m).	369
79		光学活性体 (実施例 78 のエナンチ オマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.07 (1H, s), 8.72 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.28-3.97 (4H, m), 2.72-2.61 (2H, m), 1.96-1.91 (7H, m), 1.02-0.96 (2H, m), 0.76-0.72 (2H, m).	369
80			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.03 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.47 (2H, s), 2.03-1.97 (10H, m), 1.10-1.08 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).	345
81			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.75 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.96-3.95 (2H, m), 3.39-3.36 (2H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 1.96 (6H, s), 1.83-1.78 (4H, m).	403
82			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.14 (1H, s), 7.56 (2H, s), 7.30 (1H, t, J = 51.9 Hz), 3.97-3.94 (2H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 2.87-2.85 (1H, m), 1.91 (6H, s), 1.85-1.80 (4H, m).	453
83			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 4.9 Hz), 1.98-1.90 (2H, m), 1.84 (6H, s), 1.09-1.05 (2H, m), 1.01-0.97 (4H, m), 0.75-0.72 (2H, m). (1 peak lost (OH))	351
84			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.21 (1H, s), 6.97 (2H, s), 5.36 (2H, d, J = 48.3 Hz), 1.98-1.93 (2H, m), 1.83 (6H, s), 1.10-1.09 (2H, m), 1.02-0.99 (4H, m), 0.77-0.74 (2H, m).	353

85			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.01 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.29 (2H, s), 1.98-1.96 (7H, m), 1.68 (6H, d, J = 22.2 Hz), 1.09-1.07 (2H, m), 1.02-1.01 (2H, m).	341
86		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.11 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.92-3.86 (2H, m), 3.13 (3H, s), 2.59-2.54 (1H, m), 2.40-2.36 (1H, m), 1.97 (6H, s).	419
87			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.61 (1H, s), 7.03 (2H, s), 2.03-1.90 (8H, m), 1.13-0.99 (6H, m), 0.78 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	346
88			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, s), 6.94 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.15 (3H, s), 1.99-1.90 (2H, m), 1.82 (6H, s), 1.09-1.07 (2H, m), 1.02-0.96 (4H, m), 0.76-0.72 (2H, m).	365
89		2RS, 6SR, 4(RS and SR) 2種ジアステレオマー混合物	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 3.54-3.46 (2H, m), 2.92-2.87 (1H, m), 1.97 (6H, s), 1.89-1.87 (2H, m), 1.43-1.34 (2H, m), 1.14 (6H, d, J = 6.2 Hz).	419
90			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 2.87-2.85 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.97 (6H, s), 1.87-1.81 (7H, m).	404
91		シス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.26 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.10-5.04 (m, 0.5H), 4.94-4.86 (m, 0.5H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.48-1.36 (m, 1H).	377
92		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.43 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.19-5.15 (m, 0.5H), 5.03-4.99 (m, 0.5H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.83-1.63 (m, 2H).	377

93		トランス 体、ラセミ 体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.45 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.20-5.15 (m, 0.5H), 5.04-4.99 (m, 0.5H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).	339
94			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.57 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.83 (2H, s), 4.77 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.80 (3H, s), 3.73 (4H, d, J = 5.8 Hz), 2.06 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 1.93 (6H, s), 1.91 (2H, dd, J = 4.5, 1.7 Hz).	383
95			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.57 (1H, s), 8.67 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.73 (4H, d, J = 5.5 Hz), 2.06 (2H, d, J = 5.3 Hz), 1.96-1.92 (9H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.76-0.73 (2H, m).	393
96			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.60-3.57 (4H, m), 1.96 (6H, s).	393
97			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.94 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.55 (2H, s), 3.90-3.87 (2H, m), 3.67-3.65 (2H, m), 2.33-2.05 (4H, m), 1.97 (6H, s).	421
98			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.75 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.79 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.47 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.96 (6H, s), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz).	391
99			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.62 (1H, s), 6.95 (2H, s), 3.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.26 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.99-1.91 (7H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	339
100		ラセミ 体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.77 (1H, s), 7.54 (2H, s), 5.51 (1H, s), 2.52 (1H, s), 2.19-1.23 (17H, m).	428

101			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.85 (1H, s), 8.64 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.87 (2H, dt, J = 47.0, 6.1 Hz), 3.04 (2H, dt, J = 25.0, 6.0 Hz), 1.96-1.92 (7H, m), 0.99-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	327
102			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.80 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 6.2, 3.8 Hz), 4.17-4.12 (1H, m), 4.03-3.98 (1H, m), 3.44-3.44 (1H, m), 2.24-2.21 (1H, m), 2.08-2.02 (1H, m), 1.96 (6H, s).	401
103		立体異性体混合物	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.17 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H).	393
104		ラセミ体、 相対配置は 未決定 (単一ジア ステレオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.70 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.89-3.82 (3H, m), 3.28-3.24 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.72-2.66 (1H, m), 1.97 (7H, s), 1.86-1.81 (2H, m).	419
105			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.44 (1H, s), 8.65 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.57 (1H, s), 4.37 (2H, s), 1.96-1.93 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	311
106			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.66 (1H, s), 8.60 (1H, s), 6.95 (2H, s), 3.82 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.95-1.92 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m). (1 peak lost (OH)).	325
107			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.94 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.90-3.87 (2H, m), 3.66 (2H, td, J = 11.7, 2.1 Hz), 2.34-2.17 (2H, m), 2.10 (2H, d, J = 12.5 Hz), 2.04-1.99 (9H, m).	407
108			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.25 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.56 (2H, s), 5.15 (2H, ddd, J = 22.9, 8.4, 1.3 Hz), 4.86 (2H, ddd, J = 22.0, 8.6, 1.3 Hz), 1.98 (6H, s).	393

109			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.92 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.32 (2H, s), 3.88 (2H, dd, J = 11.4, 3.4 Hz), 3.66 (2H, dd, J = 11.8, 9.9 Hz), 2.34-2.17 (2H, m), 2.09 (2H, t, J = 12.0 Hz), 1.99 (6H, s), 1.69 (6H, d, J = 22.2 Hz).	403
110			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.91 (1H, s), 8.83 (1H, s), 7.03-7.02 (2H, m), 3.88-3.85 (2H, m), 3.69-3.62 (2H, m), 2.32-1.91 (8H, m), 1.03-1.01 (2H, m), 0.80-0.77 (2H, m).	387
111			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.79 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.88-3.85 (2H, m), 3.69-3.62 (5H, m), 2.32-1.93 (8H, m), 1.03-0.96 (2H, m), 0.79-0.77 (2H, m).	399
112			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.26 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.52 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.46-2.45 (4H, m), 1.95 (6H, s), 1.55-1.49 (4H, m), 1.38-1.35 (2H, m).	416
113		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.77 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75-3.44 (m, 4H), 3.28 (t, 2H, J = 10.9 Hz), 2.70 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.96 (s, 6H).	419
114		ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.15 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 2H).	357
115		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.21 (1H, s), 8.69 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.00-3.96 (2H, m), 3.56-3.50 (1H, m), 3.34-3.32 (1H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.37-2.29 (1H, m), 2.02-2.00 (1H, m), 1.95-1.92 (7H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.74-0.72 (2H, m).	413
116			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.26 (1H, s), 8.86 (1H, s), 7.51 (2H, s), 5.16 (2H, dd, J = 23.4, 9.0 Hz), 4.87 (2H, dd, J = 22.0, 8.6 Hz), 2.05-1.99 (9H, m).	379

117		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.95-3.93 (1H, m), 3.68 (1H, d, J = 6.5 Hz), 2.65 (1H, s), 2.25 (1H, td, J = 12.7, 4.6 Hz), 2.07 (1H, d, J = 9.5 Hz), 1.97 (6H, s), 1.90-1.80 (3H, m), 1.63-1.60 (1H, m).	415
118		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.51 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.58 (1H, s), 4.22 (1H, dd, J = 9.5, 3.0 Hz), 4.18 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.90-3.87 (2H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 2.01 (1H, d, J = 11.1 Hz), 1.97 (6H, s), 1.84 (1H, d, J = 14.1 Hz).	431
119		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.91 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 6.94 (2H, s), 3.90-3.87 (1H, m), 3.31-3.28 (6H, m), 3.08-2.88 (2H, m), 2.25-2.22 (1H, m), 1.96-1.46 (9H, m), 0.98-0.96 (2H, m), 0.73-0.71 (2H, m).	390
120		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.59 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).	401
121		相対配置は未決定 (実施例122のジアステレオマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.07-4.04 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.60-2.58 (2H, m), 2.27-2.20 (2H, m), 1.97 (6H, s).	403
122		相対配置は未決定 (実施例121のジアステレオマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.89-3.82 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.03-2.94 (1H, m), 2.57-2.55 (2H, m), 2.23-2.19 (2H, m), 1.97 (6H, s).	403
123		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.65 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.65 (1H, s), 4.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.94 (7H, dt, J = 10.9, 5.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (2H, ddd, J = 9.5, 5.3, 3.1 Hz), 0.73 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	325

124		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.04 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.94-1.84 (m, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 3H), 0.76-0.70 (m, 2H).	351
125		ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.55 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.95 (t, 3H, J = 18.5 Hz).	381
126		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.88 (1H, br s), 8.73 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.66-4.63 (1H, m), 3.02-2.99 (1H, m), 2.84-2.81 (1H, m), 1.95 (6H, s).	431
127		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.92 (1H, br s), 8.74 (1H, s), 7.53 (2H, s), 4.59-4.56 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.07-3.03 (1H, m), 2.94-2.90 (1H, m), 1.95 (6H, s).	445
128		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, s), 8.65 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.51 (1H, dq, J = 47.4, 6.5 Hz), 1.95-1.92 (7H, m), 1.65 (3H, dd, J = 24.5, 6.5 Hz), 0.98 (2H, ddd, J = 9.5, 5.3, 3.1 Hz), 0.74 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	327
129		光学活性体 (実施例 130のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.13 (1H, s), 8.84 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.26-4.16 (2H, m), 4.03-4.00 (2H, m), 2.76-2.68 (1H, m), 2.59-2.49 (1H, m), 2.04-1.99 (9H, m).	393
130		光学活性体 (実施例 129のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.13 (1H, s), 8.83 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.26-4.16 (2H, m), 4.06-3.98 (2H, m), 2.76-2.68 (1H, m), 2.58-2.49 (1H, m), 2.04-1.99 (9H, m).	393
131			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.60 (1H, s), 8.64 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.27-4.27 (2H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.54 (2H, br s), 1.96-1.92 (7H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.75-0.73 (2H, m).	363

132			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.03 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.84 (1H, t, J = 75.0 Hz), 4.79 (2H, s), 1.95 (6H, s).	399
133		ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.29 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.56 (t, 1H, J = 73.3 Hz), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.85-2.54 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.01-1.89 (m, 1H).	383
134		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.27 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 0.5 Hz), 6.96 (2H, s), 5.59 (1H, s), 4.33 (1H, t, J = 6.5 Hz), 1.97-1.92 (7H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.00-0.97 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.74-0.72 (2H, m).	339
135			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.63 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 7.01-7.00 (1H, br m), 4.28-4.27 (2H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.54 (2H, br s), 1.99 (6H, s).	389
136			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.93 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 3.90-3.87 (2H, br m), 3.67-3.65 (2H, br m), 2.28-2.21 (2H, m), 2.10-2.07 (2H, m), 1.98 (6H, s).	409
137		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.34 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.54 (2H, s), 5.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 1.96 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz).	363
138		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.92 (1H, s), 8.83 (1H, s), 7.55 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.97 (6H, s).	417
139		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.80 (1H, s), 8.80 (1H, s), 7.55 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.33 (1H, td, J = 54.4, 4.8 Hz), 4.70 (1H, dt, J = 14.6, 5.5 Hz), 1.97 (6H, s).	399
140		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.40 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.54 (2H, s), 5.67 (1H, s), 3.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 1.97 (6H, s), 1.33 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 0.48-0.43 (4H, m).	389

141		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.33 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 5.64 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.58 (1H, t, J = 6.1 Hz), 1.98 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz).	351
142		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.14 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.20-5.16 (m, 0.5H), 5.04-5.00 (m, 0.5H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, J = 18.3 Hz), 1.84-1.63 (m, 2H).	363
143		ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.73 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H). (-OH)	369
144		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.32 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.65 (1H, s), 4.58 (1H, dd, J = 13.6, 6.2 Hz), 2.01 (9H, dd, J = 21.4, 16.5 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz).	349
145			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.99 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 6.96-6.72 (3H, m), 4.78 (2H, s), 1.97-1.90 (7H, m), 0.99-0.96 (2H, m), 0.73-0.71 (2H, m).	361
146		光学活性体 (1 S、2 R)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.21 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.20-5.16 (m, 0.5H), 5.04-5.00 (m, 0.5H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, J = 18.1 Hz), 1.83-1.65 (m, 2H).	363
147		光学活性体 (1 R、2 S)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.47 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.21-5.16 (m, 0.5H), 5.04-5.00 (m, 0.5H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.95 (t, 3H, J = 18.1 Hz), 1.83-1.65 (m, 2H).	363
148			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.03 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 6.84 (1H, t, J = 75.0 Hz), 4.79 (2H, s), 1.96 (6H, s).	387

149		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.67 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H).	430
150		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.11 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.04 (br s, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H).	402
151		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.35 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H).	384
152		トランス体、ラセミ体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.14 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 8H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).	346
153			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.49 (2H, s), 7.01 (1H, s), 4.28-4.27 (2H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.54 (2H, s), 2.06-1.97 (9H, m).	387
154		光学活性体 (R)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.64 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 2.04-1.98 (9H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.5 Hz).	349
155		光学活性体 (S)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.37 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.67 (1H, s), 4.58 (1H, q, J = 6.6 Hz), 2.04-1.98 (9H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz).	349
156		光学活性体 (実施例 157 のエナンチオマー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.23 (1H, s), 8.63 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.70 (1H, s), 4.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.97-1.91 (7H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.98 (2H, ddd, J = 9.5, 5.2, 3.1 Hz), 0.73 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	325

157		光学活性体 (実施例 156 のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.64 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.60 (1H, s), 4.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.94 (7H, dt, J = 10.8, 5.2 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (2H, ddd, J = 9.7, 5.3, 3.1 Hz), 0.73 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	325
158		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.96 (2H, s), 6.33 (1H, td, J = 55.0, 4.3 Hz), 4.68 (1H, td, J = 10.3, 4.3 Hz), 1.96-1.91 (7H, m), 0.99 (2H, ddd, J = 9.5, 5.3, 3.1 Hz), 0.74 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz) (1 peak lost (OH)).	361
159			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.09 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 1.97 (6H, s), 1.58-1.48 (4H, m).	365
160		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.65 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 3.99 (1H, dt, J = 11.7, 2.8 Hz), 3.87-3.69 (5H, m), 2.43- 2.39 (1H, m), 2.33-2.29 (1H, m), 1.96 (6H, s).	419
161			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.72 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 7.52 (2H, s), 2.52-2.49 (2H, m), 1.95 (6H, s), 1.19-1.16 (1H, m), 0.51- 0.46 (2H, m), 0.27-0.25 (2H, m).	373
162			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.10 (1H, s), 8.80 (1H, s), 7.49 (2H, s), 2.06-1.96 (9H, m), 1.56-1.51 (4H, m).	363
163		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.60 (1H, s), 8.67 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.1, 4.7 Hz), 4.00- 3.97 (1H, m), 3.84-3.69 (5H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.33-2.29 (1H, m), 1.95-1.92 (7H, m), 1.00- 0.97 (2H, m), 0.75-0.72 (2H, m).	381
164			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.10 (2H, s), 2.46- 2.44 (2H, m), 1.96 (6H, s), 1.19-1.16 (1H, m), 0.50- 0.47 (2H, m), 0.28-0.24 (2H, m).	361

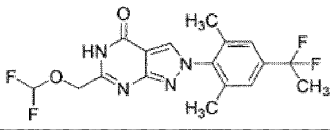
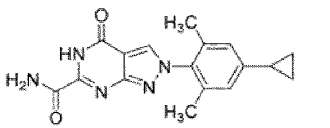
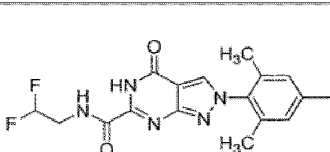
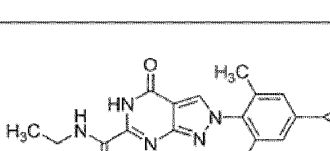
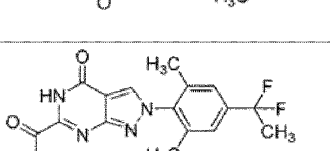
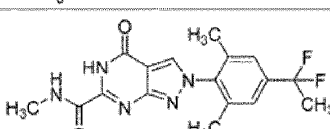
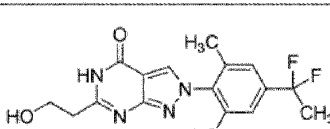
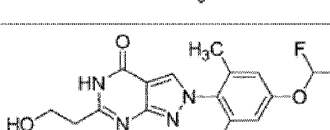
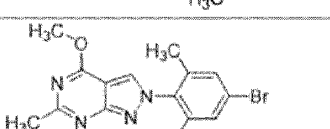
165		光学活性体 (R)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.30 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.12 (2H, s), 5.61 (1H, s), 4.57 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.98 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz).	351
166		光学活性体 (S)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.31 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.12 (2H, s), 5.65 (1H, br s), 4.57 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.98 (6H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz).	351
167		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.80 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.13 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 6.33 (1H, td, J = 55.0, 4.4 Hz), 4.70 (1H, dt, J = 10.1, 4.6 Hz), 1.98 (6H, s).	387
168		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.66 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.70 (1H, dd, J = 9.5, 4.9 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.88-3.69 (5H, m), 2.43-2.41 (1H, m), 2.33-2.29 (1H, m), 2.01 (9H, dd, J = 21.6, 16.3 Hz).	405
169		光学活性体 (実施例 170のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.76 (1H, br s), 8.72 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.96 (2H, s), 6.76 (1H, br s), 6.33 (1H, dt, J = 75.0, 27.5 Hz), 4.69 (1H, td, J = 9.9, 4.9 Hz), 1.97-1.90 (7H, m), 0.99 (2H, ddd, J = 9.5, 5.3, 3.0 Hz), 0.74 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	361
170		光学活性体 (実施例 169のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.74 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 6.95 (2H, s), 6.75 (1H, br s), 6.31 (1H, dt, J = 74.9, 27.5 Hz), 4.67 (1H, dt, J = 14.3, 5.5 Hz), 1.96-1.90 (7H, m), 0.97 (2H, ddd, J = 9.5, 5.3, 3.0 Hz), 0.72 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	361
171		トランス 体、ラセミ 体	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.31 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.56 (t, 1H, J = 73.4 Hz), 5.20-5.15 (m, 0.5H), 5.04-4.99 (m, 0.5H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.83-1.64 (m, 2H).	365

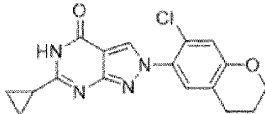
172		トランス体、光学活性体 (実施例 173 のエナンチオマー)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.53 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.56 (t, 1H, J = 73.4 Hz), 5.20-5.15 (m, 0.5H), 5.04-5.00 (m, 0.5H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.83-1.65 (m, 2H).	365
173		トランス体、光学活性体 (実施例 172 のエナンチオマー)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.68 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.56 (t, 1H, J = 73.4 Hz), 5.21-5.16 (m, 0.5H), 5.05-5.00 (m, 0.5H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.83-1.64 (m, 2H).	365
174		ラセミ体、相対配置は未決定 (単一ジアステレオマー)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.53 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.13 (2H, s), 6.27 (1H, br s), 4.89 (1H, d, J = 45.9 Hz), 3.98-3.66 (5H, m), 1.98 (6H, s), 1.79 (1H, d, J = 14.0 Hz).	425
175			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.58 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.84-7.84 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.11 (2H, s), 4.53 (2H, t, J = 9.8 Hz), 2.98 (2H, td, J = 9.7, 1.4 Hz), 1.99 (6H, s).	375
176		ラセミ体、相対配置は未決定 (実施例 177 のジアステレオマー)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.96 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 5.02-4.96 (1H, m), 4.15-4.13 (1H, m), 3.89-3.87 (1H, br m), 3.39-3.36 (2H, m), 3.09-3.06 (1H, m), 2.08-2.04 (1H, br m), 1.98 (6H, s), 1.87-1.81 (1H, br m).	409
177		ラセミ体、相対配置は未決定 (実施例 176 のジアステレオマー)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.85 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 5.10 (1H, d, J = 48.5 Hz), 4.07-4.00 (2H, m), 3.60-3.44 (2H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 2.31-2.27 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.76-1.73 (1H, br m).	409
178		光学活性体 (実施例 179 のエナンチオマー)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.61 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.68 (1H, dd, J = 9.2, 4.8 Hz), 4.01-3.98 (1H, m), 3.83-3.73 (5H, m), 2.38-2.32 (2H, m), 1.95-1.92 (7H, m), 0.98 (2H, td, J = 7.1, 4.7 Hz), 0.76-0.72 (2H, m).	381

179		光学活性体 (実施例 178 のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.62 (1H, s), 8.66 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.68 (1H, dd, J = 9.4, 4.6 Hz), 4.00 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.84- 3.69 (5H, m), 2.43-2.29 (2H, m), 1.94-1.91 (7H, m), 0.98 (2H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz), 0.73 (2H, q, J = 4.8 Hz).	381
180			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.74 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 2.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.97 (6H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz).	335
181			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.76 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.48 (2H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.02 (6H, s), 2.01 (3H, t, J = 18.9 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz).	333
182		ラセミ体、 相対配置は 未決定 (実施例 183 のジア ステレオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.02 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 5.78- 5.64 (1H, m), 4.27 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.09-3.90 (3H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 1.97 (6H, s).	395
183		ラセミ体、 相対配置は 未決定 (実施例 182 のジア ステレオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.06 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 5.80- 5.66 (1H, m), 4.41 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.09-4.04 (4H, m), 3.71-3.63 (1H, m), 1.98 (6H, s).	395
184		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.85 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.55 (2H, s), 4.49-4.47 (1H, m), 4.15 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.64 (1H, td, J = 11.3, 4.0 Hz), 2.42-2.35 (2H, m), 2.11-2.08 (2H, m), 1.96 (6H, s).	439
185		光学活性体 (R)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.66 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.7, 4.8 Hz), 4.01- 3.98 (1H, m), 3.84-3.69 (5H, m), 2.45-2.37 (1H, m), 2.32-2.30 (1H, m), 1.96 (6H, s).	419
186		光学活性体 (S)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.66 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.2, 4.8 Hz), 4.02- 3.96 (1H, m), 3.86-3.69 (5H, m), 2.42-2.38 (1H, m), 2.33-2.29 (1H, m), 1.96 (6H, s).	419

187		光学活性体 (実施例 188のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.66 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.70 (1H, dd, J = 9.5, 4.9 Hz), 4.02- 3.97 (1H, m), 3.87-3.69 (5H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 2.32-2.30 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.01 (3H, t, J = 18.8 Hz).	405
188		光学活性体 (実施例 187のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.67 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.70 (1H, dd, J = 9.4, 5.0 Hz), 4.02- 3.97 (1H, m), 3.86-3.69 (5H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 2.32-2.30 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.01 (3H, t, J = 18.8 Hz).	405
189		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.99 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.55 (2H, s), 5.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.26-4.16 (1H, m), 4.09-4.04 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 1.97 (6H, s).	425
190		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.94 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.96 (2H, s), 5.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.26-4.16 (1H, m), 4.08-4.04 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.89-2.78 (1H, m), 1.97- 1.92 (7H, m), 1.00-0.98 (2H, m), 0.74-0.73 (2H, m).	387
191		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.80 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.54 (2H, s), 4.52 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.05-3.99 (1H, m), 3.76 (1H, dt, J = 22.4, 8.9 Hz), 2.32-2.14 (4H, m), 1.96 (6H, s).	439
192			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.73 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.17 (2H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.97 (6H, s), 1.52 (2H, ddd, J = 19.3, 8.0, 5.9 Hz), 1.24- 1.22 (5H, m).	327
193		光学活性体 (実施例 194のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.64 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.4, 4.9 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.81- 3.73 (5H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 2.33-2.30 (1H, m), 1.98 (6H, s).	407

194		光学活性体 (実施例 193のエナ ンチオマ ー)	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.64 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.32 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.12 (2H, s), 4.69 (1H, dd, J = 9.4, 4.8 Hz), 4.02-3.97 (1H, m), 3.87- 3.69 (5H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 2.34-2.28 (1H, m), 1.98 (6H, s).	407
195			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.00 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 6.86 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.20 (3H, s), 2.00 (6H, s), 1.94-1.86 (1H, m), 1.05- 0.99 (2H, m), 0.76-0.71 (2H, m).	352
196			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.93 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.88-7.79 (1H, m), 6.87 (2H, s), 3.05 (3H, d, J = 5.1 Hz), 2.00 (6H, s), 1.94-1.86 (1H, m), 1.05- 0.99 (2H, m), 0.77-0.72 (2H, m).	338
197		ラセミ体	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.79 (1H, s), 8.69 (1H, s), 6.96 (2H, s), 4.48-4.47 (1H, m), 4.16-4.15 (1H, m), 3.64 (1H, td, J = 11.3, 3.9 Hz), 2.42-2.34 (2H, m), 2.10-2.06 (2H, m), 1.96-1.92 (7H, m), 1.00- 0.97 (2H, m), 0.75-0.72 (2H, m).	401
198			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.04 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.58-7.50 (2H, m), 2.21-2.15 (1H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.12-0.99 (6H, m), 0.87- 0.85 (2H, m).	361
199			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.44 (1H, br s), 8.21 (1H, s), 6.88 (2H, s), 1.99 (6H, s), 1.94-1.87 (1H, m), 1.06- 1.00 (2H, m), 0.77-0.72 (2H, m).	306
200			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.24 (1H, br s), 8.11 (1H, s), 7.32 (2H, s), 4.52 (2H, s), 3.55 (3H, s), 2.09 (6H, s), 1.94 (3H, t, J = 18.1 Hz).	349
201			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.83 (1H, br s), 8.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 6.88 (2H, s), 5.29-5.17 (1H, m), 5.00 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.01 (6H, s), 1.95-1.87 (1H, m), 1.06-1.00 (2H, m), 0.78-0.72 (2H, m).	380

202		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.05 (1H, s), 8.80 (1H, s), 7.49 (2H, s), 6.86 (1H, t, J = 75.1 Hz), 4.81 (2H, s), 2.02-1.96 (9H, m).	385
203		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.02 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 7.71 (1H, br s), 6.88 (2H, s), 5.91 (1H, br s), 2.01 (6H, s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.06-0.99 (2H, m), 0.78-0.72 (2H, m).	324
204		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.85 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 8.13-8.06 (1H, m), 6.88 (2H, s), 6.12-5.78 (1H, m), 3.93-3.79 (2H, m), 2.00 (6H, s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.06-1.00 (2H, m), 0.78-0.72 (2H, m).	388
205		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.94 (1H, br s), 8.14 (1H, s), 7.88-7.80 (1H, m), 6.87 (2H, s), 3.56-3.47 (2H, m), 2.00 (6H, s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.07-0.99 (2H, m), 0.78-0.72 (2H, m).	352
206		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.65 (1H, br s), 8.20 (1H, s), 7.35 (2H, s), 2.80 (3H, s), 2.10 (6H, s), 1.96 (3H, t, J = 18.2 Hz).	347
207		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.67 (1H, br s), 9.15-9.10 (1H, m), 8.90 (1H, s), 7.51 (2H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.04 (6H, s), 2.01 (3H, t, J = 18.4 Hz).	362
208		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.72 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.77 (1H, br s), 3.83 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.76 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.09 (1H, s), 2.01 (9H, dd, J = 21.3, 16.4 Hz).	349
209		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.71 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 7.51-7.11 (3H, m), 4.84-4.75 (1H, m), 3.88-3.80 (2H, m), 2.78-2.74 (2H, m), 1.98 (6H, s).	351
210		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.82 (1H, s), 7.56 (2H, s), 4.09 (3H, s), 2.58 (3H, s), 1.93 (6H, s).	347

211		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.03 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.07 (1H, s), 4.22 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.77 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.96-1.94 (3H, m), 1.09-0.99 (4H, m).	343
-----	---	--	-----

[0201] 試験例1：NLRP3インフラマソーム阻害作用の評価

被験物質のNLRP3インフラマソーム阻害作用は、THP1-Null細胞（品番thp-null、InvivoGen）におけるIL-1 β 産生量の抑制作用を指標に評価した。細胞は、10%（v/v）ウシ胎児血清、25mmol/L HEPES、100U/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン、100 μ g/mLノルモシン、200 μ g/mLハイグロマイシンBを含有するRPMI-1640培地で維持培養した（37℃設定、5%CO₂/95%空気）。

0.5 μ mol/L PMAを含有するアッセイ用培地（10%（v/v）ウシ胎児血清、100U/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシンを含有するRPMI-1640培地）で懸濁した細胞をCorning（登録商標）384-well Flat Clear Bottom Black Polystyrene TC-treated Microplatesに播種（25000 cells/25 μ L/well）し一晩培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。培養上清を除き、1 μ g/mL Lipopolysaccharides（品番L2654、Sigma-Aldrich（登録商標））を含有するアッセイ用培地を添加（25 μ L/well）し3時間培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。培養上清を除き、Opti-MEM（商標）培地（品番31985-070、Invitrogen）で調製した媒体溶液をblank設定well及びcontrol設定wellに添加（20 μ L/well）し15分間培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。また、被験物質設定wellには、被験物質溶液を添加（20 μ L/well）した。さらに、Nigericin（品番N7143、Sigma-Aldrich（登録商標））を含有するOpti-MEM（商標）培地をcontrol設定well及び被験物質設定wellに添加（5 μ L/well）し1.5時間培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。Nigericin最終濃度は7.5 μ mol/Lとした。blank設定wellには、Opti-MEM（商標）培地を添加（5 μ L/well）した。培養上清は、IL-1 β を測定するまで冷凍保管した（-20℃設定）。

培養上清中IL-1 β の定量は、AlphaLISA（登録商標）Human IL-1 β Detection Kit（品番AL220C、Perkin Elmer）を用いた。方法は、添付の取扱い手順

書に従い、マイクロプレートリーダーEnSpier（型番2300-00J、Perkin Elmer）又はEnSight（型番HH34000000、Perkin Elmer）で蛍光強度を測定した。blank設定wellを100%、control設定wellを0%として被験物質設定wellの阻害率を算出した。被験物質の IC_{50} 値（50%阻害濃度）は、ロジスティック回帰分析により算出した。各実施例化合物の結果を以下の表に示す。

[0202] [表2]

実施例No.	IC_{50} (μM)
1	2.3
2	1.3
3	0.24
4	0.54
5	0.58
6	0.43
7	30 μM での阻害率44%
8	0.23
9	1.1
10	13
11	24 μM での阻害率43%
12	24 μM での阻害率26%
13	24 μM での阻害率3%
14	2.4 μM での阻害率-13%
15	2.4 μM での阻害率-3%
16	2.4 μM での阻害率-14%
17	2.4 μM での阻害率-15%
18	0.22
19	0.17
20	0.013
21	0.012
22	0.012
23	0.024
24	0.047
25	0.044
26	0.076
27	0.029
28	0.19
29	0.009
30	0.28
31	0.79
32	0.27
33	0.068
34	0.2
35	2.1

36	0.15
37	1.1
38	2.4 μ Mでの阻害率40%
39	0.016
40	0.43
41	0.093
42	0.004
43	0.042
44	0.047
45	0.007
46	0.14
47	0.18
48	0.023
49	0.024
50	0.005
51	0.024
52	0.04
53	0.14
54	0.033
55	0.031
56	0.35
57	0.34
58	0.036
59	1.7
60	0.06
61	0.46
62	0.23
63	0.045
64	0.022
65	0.3
66	0.43
67	0.78
68	0.076
69	0.067
70	0.13
71	0.011
72	0.057
73	0.021
74	0.19
75	0.011
76	0.082
77	0.014
78	0.033
79	0.075
80	0.029
81	0.004
82	0.016
83	0.024
84	0.015
85	0.029

86	0.35
87	0.011
88	0.018
89	0.45
90	0.068
91	0.008
92	0.007
93	0.008
94	0.22
95	0.042
96	0.27
97	0.024
98	0.098
99	0.043
100	0.054
101	0.024
102	0.008
103	0.064
104	0.015
105	0.013
106	0.028
107	0.015
108	0.049
109	0.017
110	0.019
111	0.015
112	0.14
113	0.14
114	0.017
115	0.43
116	0.28
117	0.24
118	0.18
119	0.031
120	0.04
121	0.038
122	0.061
123	0.023
124	0.008
125	0.024
126	0.024
127	0.073
128	0.044
129	0.05
130	0.24
131	0.005
132	0.024
133	0.041
134	0.024
135	0.033

136	0.049
137	0.024
138	0.12
139	0.036
140	0.046
141	0.061
142	0.017
143	0.086
144	0.058
145	0.013
146	0.015
147	0.024
148	0.061
149	0.022
150	0.018
151	0.017
152	0.012
153	0.017
154	0.025
155	0.61
156	0.013
157	0.34
158	0.026
159	0.057
160	0.037
161	0.01
162	0.057
163	0.023
164	0.067
165	0.075
166	1.3
167	0.23
168	0.074
169	0.026
170	0.51
171	0.024
172	0.008
173	0.015
174	0.03
175	0.002 μ Mでの阻害率54%
176	0.075
177	0.024
178	0.011
179	0.051
180	0.02
181	0.018
182	0.008
183	0.035
184	0.051
185	0.023

186	0.087
187	0.067
188	0.19
189	0.071
190	0.041
191	0.072
192	0.02
193	0.027
194	0.1
195	0.18
196	0.022
197	0.036
198	0.011
199	0.24
200	0.075
201	0.74
202	0.04
203	0.29
204	0.05
205	0.011
206	0.36
207	0.27
208	0.066
209	0.025
210	24μMでの阻害率9%
211	0.027

[0203] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

製剤例 1（カプセルの製造）

- (1) 実施例1の化合物

3 0 m g
- (2) 微結晶セルロース

1 0 m g
- (3) 乳糖

1 9 m g
- (4) ステアリン酸マグネシウム

1 m g
- (1)、(2)、(3) 及び (4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0204] 製剤例 2（錠剤の製造）

- (1) 実施例1の化合物

1 0 g
- (2) 乳糖

5 0 g
- (3) トウモロコシデンプン

1 5 g

(4) カルメロースカルシウム 44 g

(5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

(1)、(2) 及び (3) の全量及び 30 g の (4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の (4) 及び 1 g の (5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物を 10 mg 含有する錠剤 1000錠を得る。

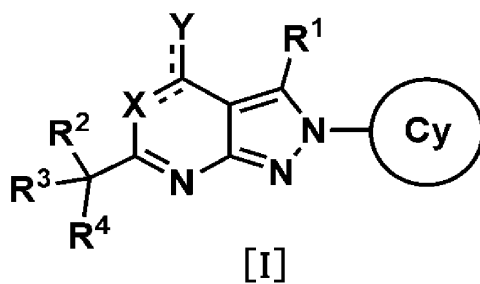
産業上の利用可能性

[0205] 式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩は、NLRP3インフラマソーム阻害作用を有することにより、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19、前頭側頭型認知症、加齢黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性一過性角膜内皮炎、及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤として有用であることが期待される。

請求の範囲

〔請求項1〕 式〔I〕の化合物又はその製薬上許容される塩。

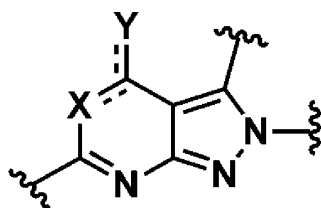
〔化1〕



{式中、

部分構造：

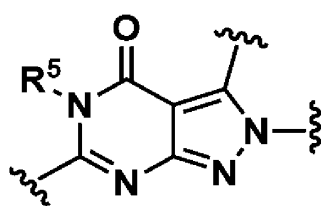
〔化2〕



は、

(1) 式：

〔化3〕



〔式中、

R⁵は、水素又はC₁₋₄アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) カルボキシ、

(b) -CO-C₁₋₄アルコキシ、又は

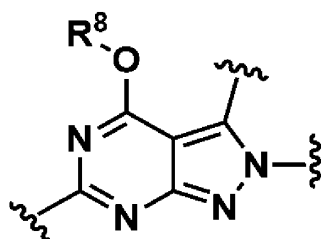
(c) -CO-NR⁶R⁷ (ここで、R⁶及びR⁷は各々独立して、

水素又は C_{1-4} アルキルである)、で置換されてもよい} である]

で示される構造、又は

(2) 式 :

[化4]



(式中、

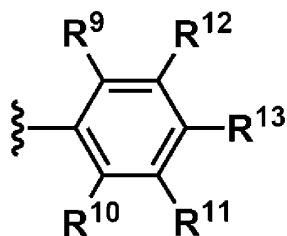
R^8 は、 C_{1-4} アルキルである)

で示される構造であり、

環基C_yは、

(1) 式 :

[化5]



(式中、

R^9 及び R^{10} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C_{1-4} ハロアルキル、又は

(f) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、であり、

R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、又は

(c) C_{1-4} ハロアルキル、であり、

R^{13} は、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) ハロゲン、

(e) C_{1-6} ハロアルキル、

(f) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(g) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい）、であるか、あるいは

R^{13} は R^{11} 又は R^{12} 、及びこれらが結合する炭素原子と一緒になっ
て、

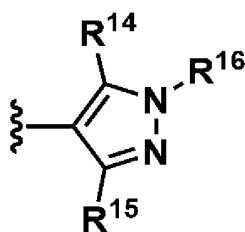
(a) C_{5-6} シクロアルケン、又は

(b) 酸素原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 7 員のヘテロシクロアルケン
を形成してもよい)

で示される基、又は

(2) 式：

[化6]



(式中、

R^{14} 及び R^{15} は各々独立して、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである)
で示される基、であり、

R^1 は、

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (4) C_{1-4} ハロアルキル、又は
- (5) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、であり、

R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

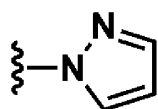
(8) $-OR^{17}$ (ここで、 R^{17} は、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキルである)、

(9) C_{3-6} シクロアルキル、

(10) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、オキソで置換されてもよい)、又は

(11) 式:

[化7]



で示される基であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) シアノ、

(b) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(c) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル

〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) C₁₋₄ アルキル、
- (3) C₁₋₄ アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内 1 つが 1 又は 2 個のオキソで置換されてもよい〕、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、7 から 9 員の飽和縮合ヘテロ環基 {ここで、該縮合ヘテロ環基は、1 又は 2 個のハロゲンで置換されてもよい}

、

(e) 5 から 8 員の架橋シクロアルキル (ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

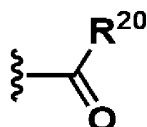
(f) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル (ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい C₁₋₄ アルキル、で置換されてもよい)、

(g) C₅₋₆ シクロアルケニル、

(h) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 又は 6 員のヘテロシクロアルケニル、又は

(i) 式：

[化8]



{式中、R²⁰は、

- (1) C₁₋₄ アルキル、又は

(2) $-NR^{21}R^{22}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、

(c) C_{1-4} ハロアルキル、又は

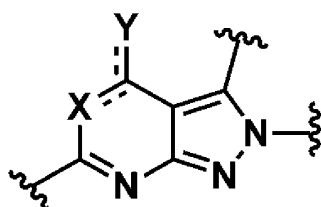
(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、である)、である}

で示される基を形成してもよい}

[請求項2]

部分構造：

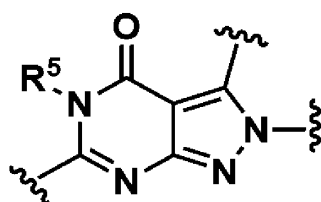
[化9]



が、

(1) 式：

[化10]



(式中、 R^5 は請求項 1 と同義である)

で示される構造である、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項3]

R^1 が水素である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

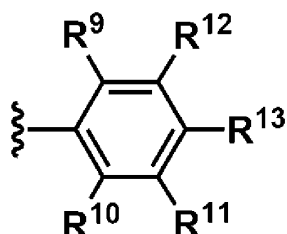
[請求項4]

R^5 が水素である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項5] 環基C_yが、

(1) 式：

[化11]

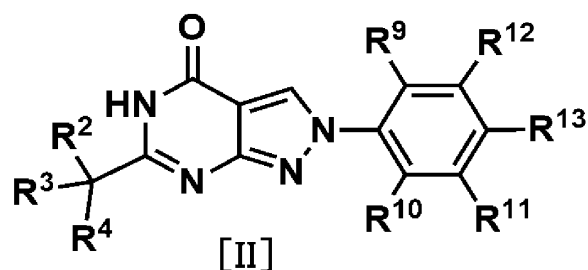


(式中、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³は請求項1と同義である)

で示される基である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項6] 式 [I I] で示される、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化12]

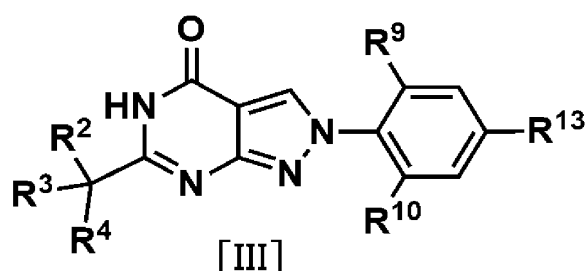


(式中、R²、R³、R⁴、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³は請求項1と同義である)

[請求項7] R¹¹及びR¹²が水素である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項8] 式 [I I I] で示される、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化13]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{13} は請求項1と同義である)

[請求項9]

R^9 及び R^{10} のうち少なくとも1つが

- (1) C_{1-4} アルキル(ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (2) C_{1-4} アルコキシ、
- (3) ハロゲン、
- (4) C_{1-4} ハロアルキル、又は
- (5) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキルである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項10]

R^2 、 R^3 及び R^4 は各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、及び
 - (c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) フェニル、又は
 - (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ

原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、

(5) C_{1-4} ハロアルキル(ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(6) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は

(7) C_{3-6} シクロアルキル、であるか、あるいは、

R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CR^2R^3R^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル(ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-CO-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される1から3個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内1つが1又は2個のオキソで置換されてもよい]、

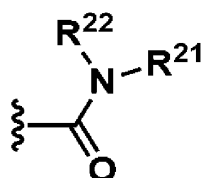
(c) 5から8員の架橋シクロアルキル(ここで、該架橋シクロアルキルは、ハロゲンで置換されてもよい)、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から8員の架橋ヘテロシクロアルキル（ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよいC₁₋₄アルキル、で置換されてもよい）、

(e) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5又は6員のヘテロシクロアルケニル、又は

(f) 式：

[化14]



{式中、R²¹及びR²²は各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) C₁₋₄アルキル、
- (3) C₁₋₄ハロアルキル、又は

(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である}

で示される基を形成してもよい、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項11]

R²、R³及びR⁴は各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C₁₋₄アルコキシ、及び

(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、

(4) C_{1-6} アルコキシ {ここで、該アルコキシは、

(a) ヒドロキシ、

(b) フェニル、又は

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、で置換されてもよい}、又は

(5) C_{1-4} ハロアルキル (ここで、該ハロアルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、であるか、あるいは、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 基が、

(a) C_{3-6} シクロアルキル {ここで、該シクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-4} アルキル (ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、及び

(5) $-\text{CO}-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである)、からなる群から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてもよい}、

(b) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

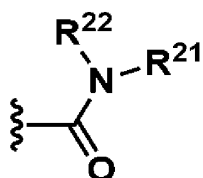
(3) C_{1-4} アルコキシ、及び

(4) ハロゲン、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の

置換基で置換されてもよい、あるいは該ヘテロシクロアルキルの環構成原子の内1つが1又は2個のオキソで置換されてもよい」、又は

(c) 式：

[化15]



{式中、R²¹及びR²²は各々独立して、

(1) 水素、

(2) C₁₋₄アルキル、

(3) C₁₋₄ハロアルキル、又は

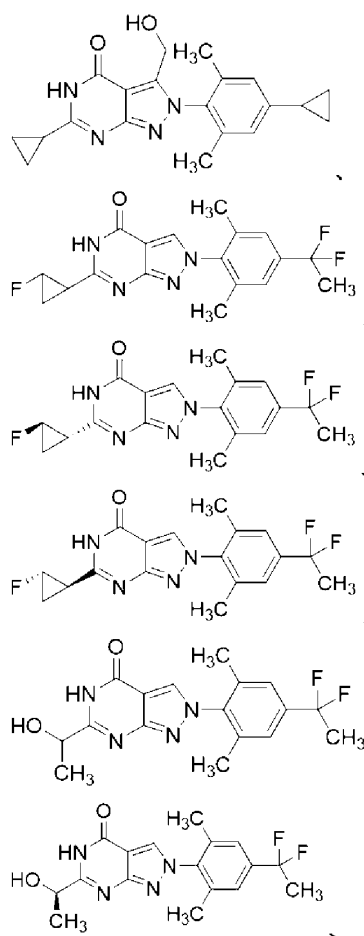
(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である}

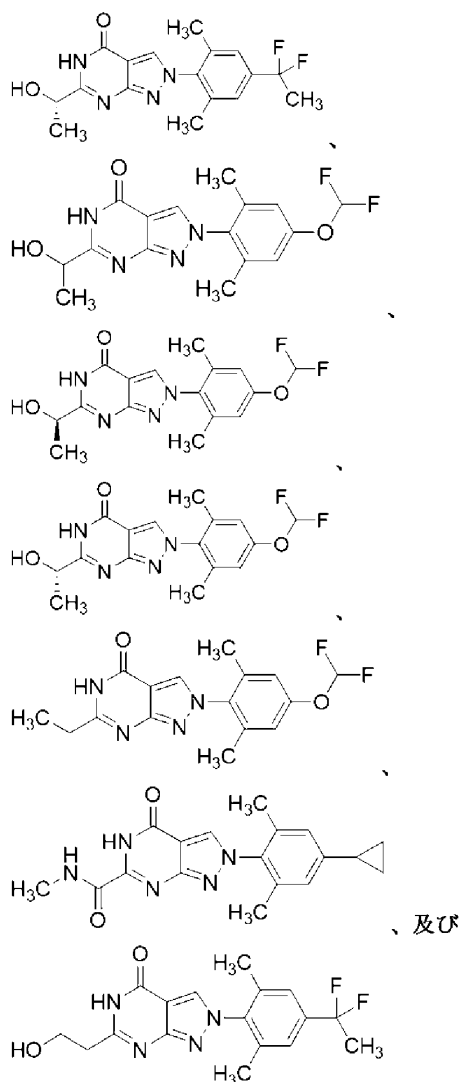
で示される基を形成してもよい、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項12]

下記構造式：

[化16]



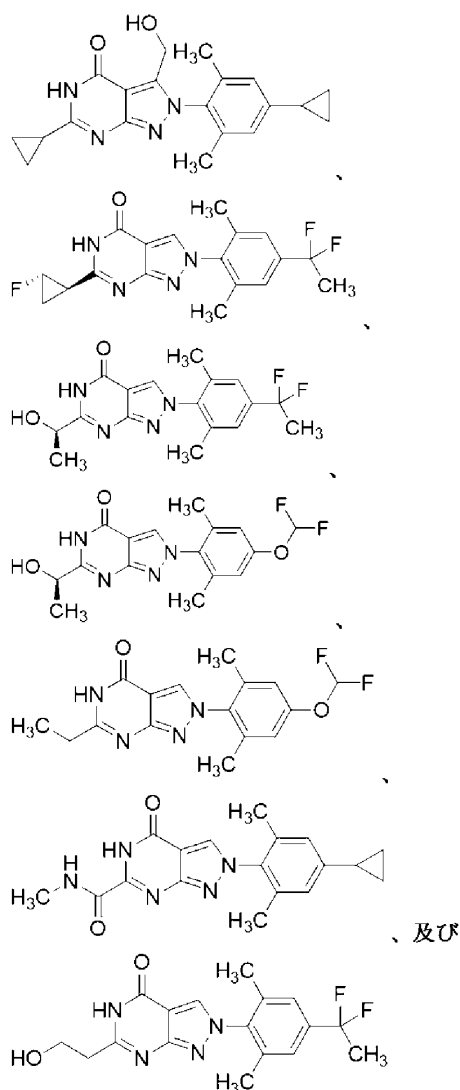


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項13]

下記構造式：

[化17]



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項14] 請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項15] 請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、NLRP3インフラマソーム阻害剤。

[請求項16] 請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許

容される塩を含む、多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項17] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項16に記載の治療剤又は予防剤。

[請求項18] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項16に記載の治療剤又は予防剤。

[請求項19] 治療上有効量の請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、NLRP3インフラマソームを阻害する方法。

[請求項20] 治療上有効量の請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[請求項21] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項20に記載の方法。

[請求項22] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項20に記載の方法。

[請求項23] NLRP3インフラマソーム阻害剤を製造するための請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[請求項24] 多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハ

イマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[請求項25] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項 24 に記載の使用。

[請求項26] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項 24 に記載の使用。

[請求項27] NLRP3インフラマソームの阻害に使用するための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項28] 多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項29] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項 28 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項30] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項 28 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。