

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7157771号

(P7157771)

(45)発行日 令和4年10月20日(2022.10.20)

(24)登録日 令和4年10月12日(2022.10.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

C 0 7 D 231/14

C S P

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12

請求項の数 20 (全356頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-565384(P2019-565384)

(86)(22)出願日 平成30年5月22日(2018.5.22)

(65)公表番号 特表2020-521766(P2020-521766
A)

(43)公表日 令和2年7月27日(2020.7.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/033959

(87)国際公開番号 WO2018/217805

(87)国際公開日 平成30年11月29日(2018.11.29)

審査請求日 令和3年5月20日(2021.5.20)

(31)優先権主張番号 62/510,213

(32)優先日 平成29年5月23日(2017.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 591143065

ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカ
ベットデンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オ
ッテイリアベエイ, 9

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100156476

弁理士 潮 太朗

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 グライス, チェリル エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

最終頁に続く

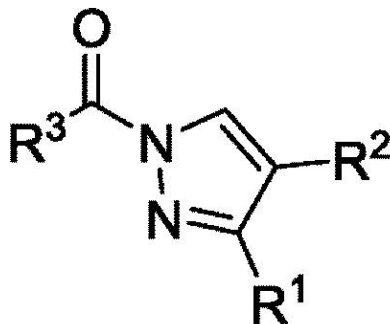
(54)【発明の名称】 ピラゾールMAGL阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



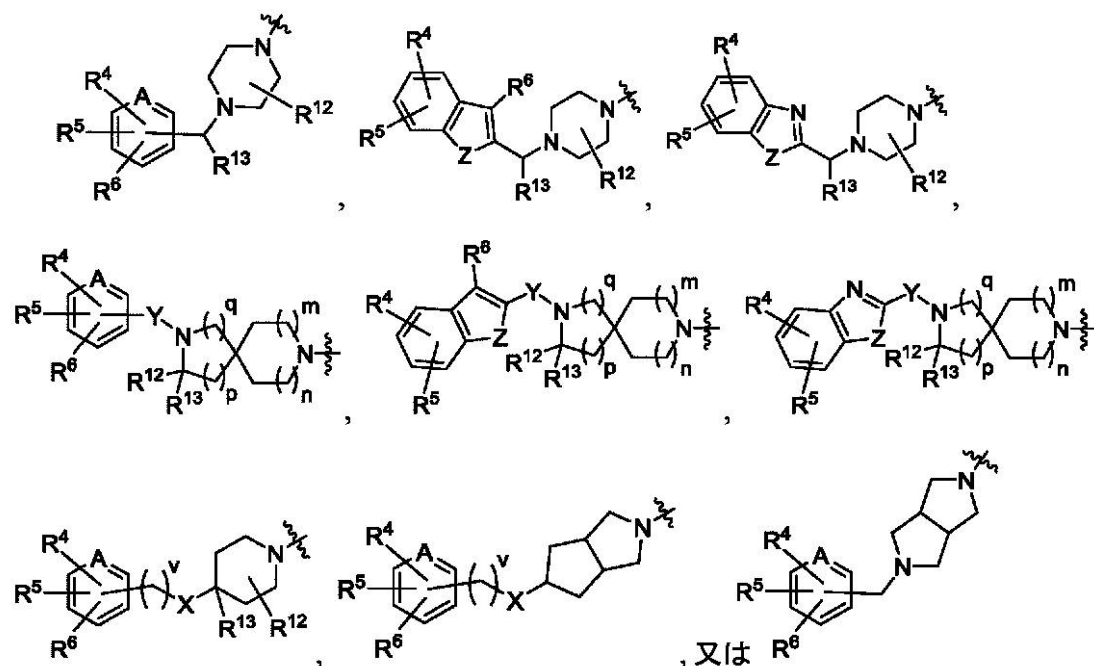
式(I)

(式中、

R¹は、-C(O)OR¹⁵又は-C(O)NR¹⁰R¹¹であり；

R^3 は、

【化 2】



であり；

A は、N 又は C (H) であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-N(R^{16})-$ 又は $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ であり；

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

R⁴は、H、ハロゲン、-OR⁷、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、-C(O)NR⁸R⁹、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、-C₁~6アルキル-C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、-C₁~6アルキル-C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換され；

R⁵は、H、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R⁶ は、H、ハロゲン又はC₁~₆アルキルであり；

R⁷は、H、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、-C₁~₆アルキル-OH、C₂~₉ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀アリール又はC₁~₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂~₉ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀アリール又はC₁~₉ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換され；

各 R⁸ 及び各 R⁹ は、独立して、H 及び C₁～₆ アルキルから選択されるか；又は R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又はC₁~₆アルキルであり；

R¹² は、H、ハロゲン又はC₁～₆アルキルであり；

R¹³ は、H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R¹⁵ は、H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-
OH 又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{18} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

v は、0 又は 1 であり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

p は、0、1 又は 2 であり；及び

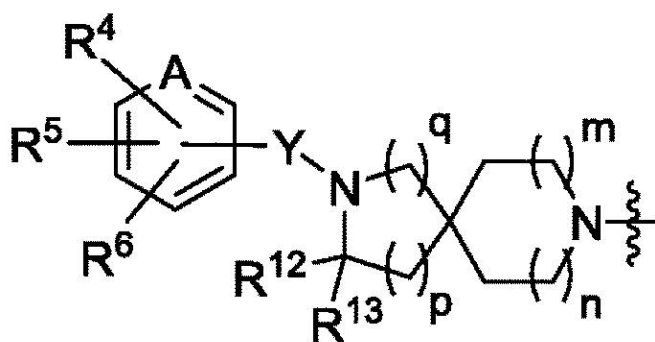
q は、0、1 又は 2 である）

の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R^3 は、

【化 3】



である、請求項 1 に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

m は、1 であり、 n は、1 であり、 q は、0 であり、及び p は、2 である、請求項 2 に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

Y は、 $-CH_2-$ である、請求項 2 及び 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

R^{13} は、H であり、 R^{12} は、H である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

A は、 $C(H)$ である、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

R^6 は、H である、請求項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1 つ又は 2 つの R^{14} で任意選択的に置換される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合

物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

R⁴は、ハロゲンであるか、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₂～9ヘテロシクロアルキルである、請求項 8に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

R⁴は、非置換C₂～9ヘテロシクロアルキルである、請求項 9に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

R⁵は、H、ハロゲン、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル又はC₁～6ハロアルコキシである、請求項 1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 12】

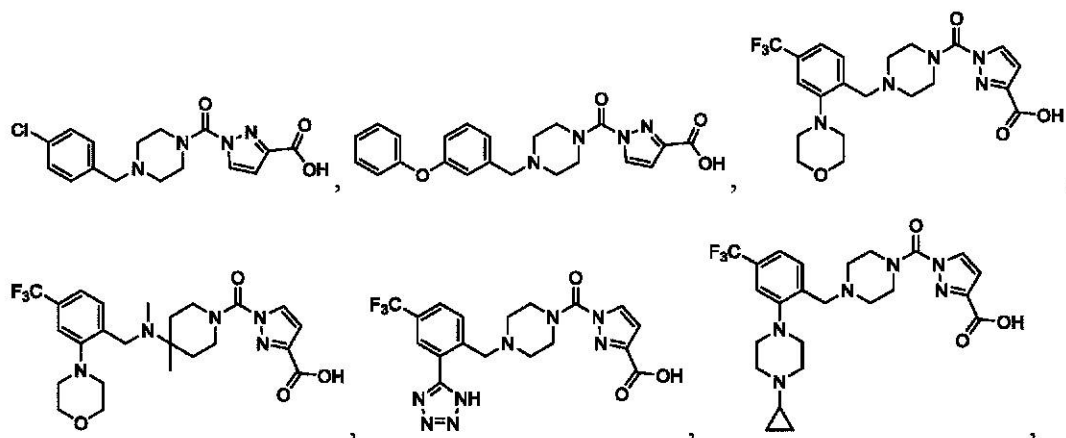
R²は、Hである、請求項 1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 13】

R¹は、-C(O)OR¹⁵であり、R¹⁵は、Hである、請求項 1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 14】

【化 4】



10

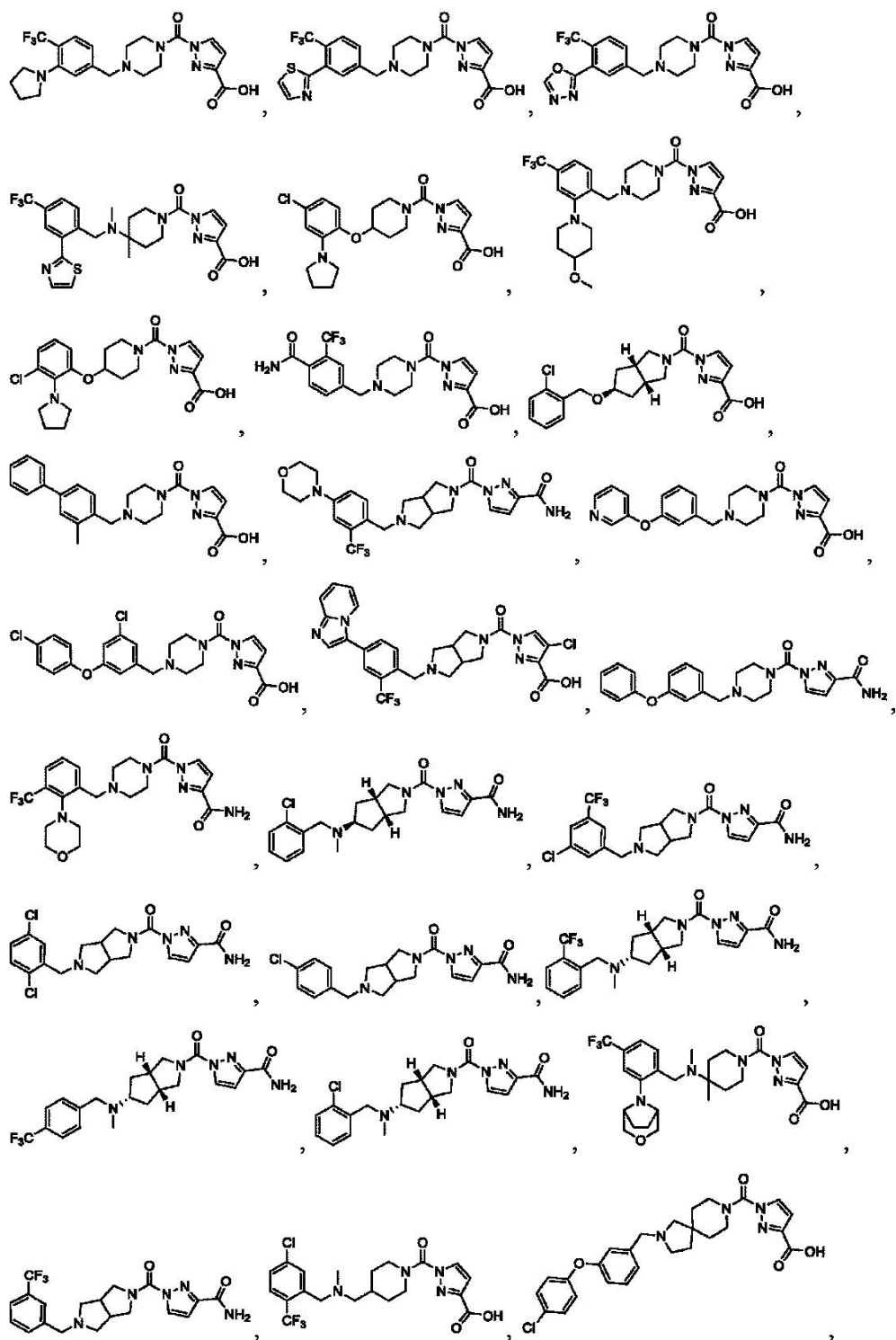
20

30

40

50

【化 5】



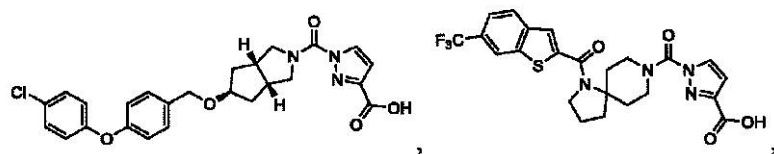
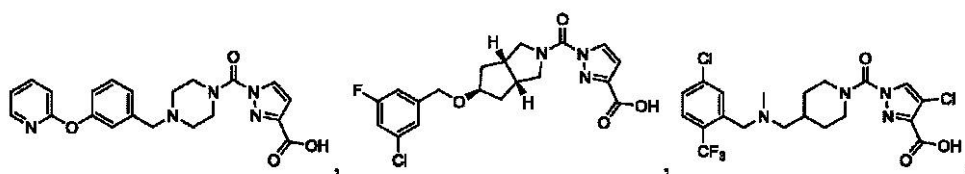
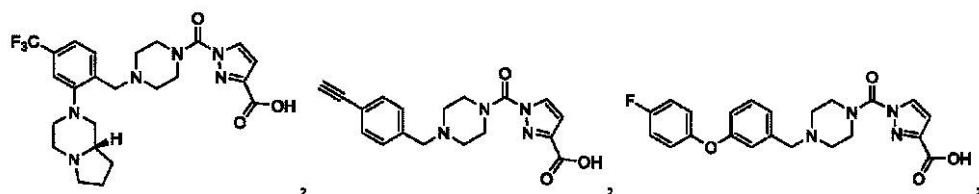
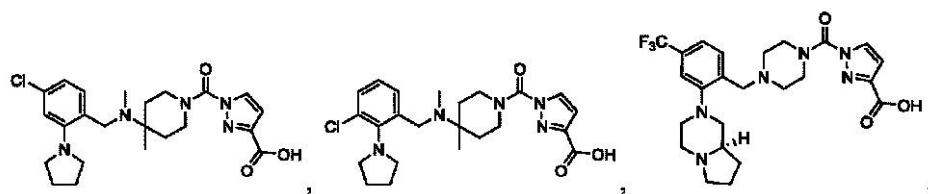
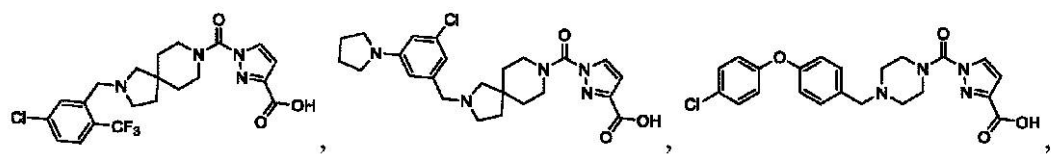
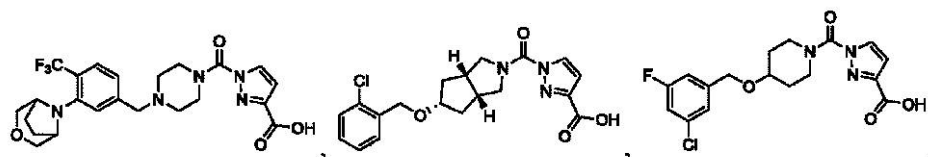
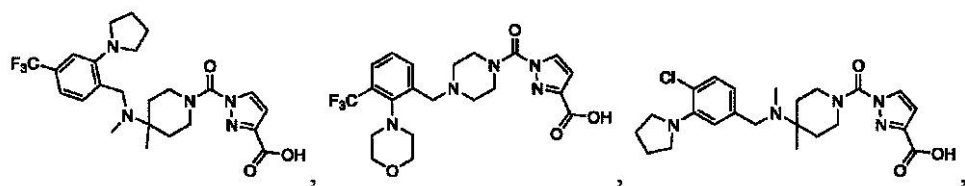
10

20

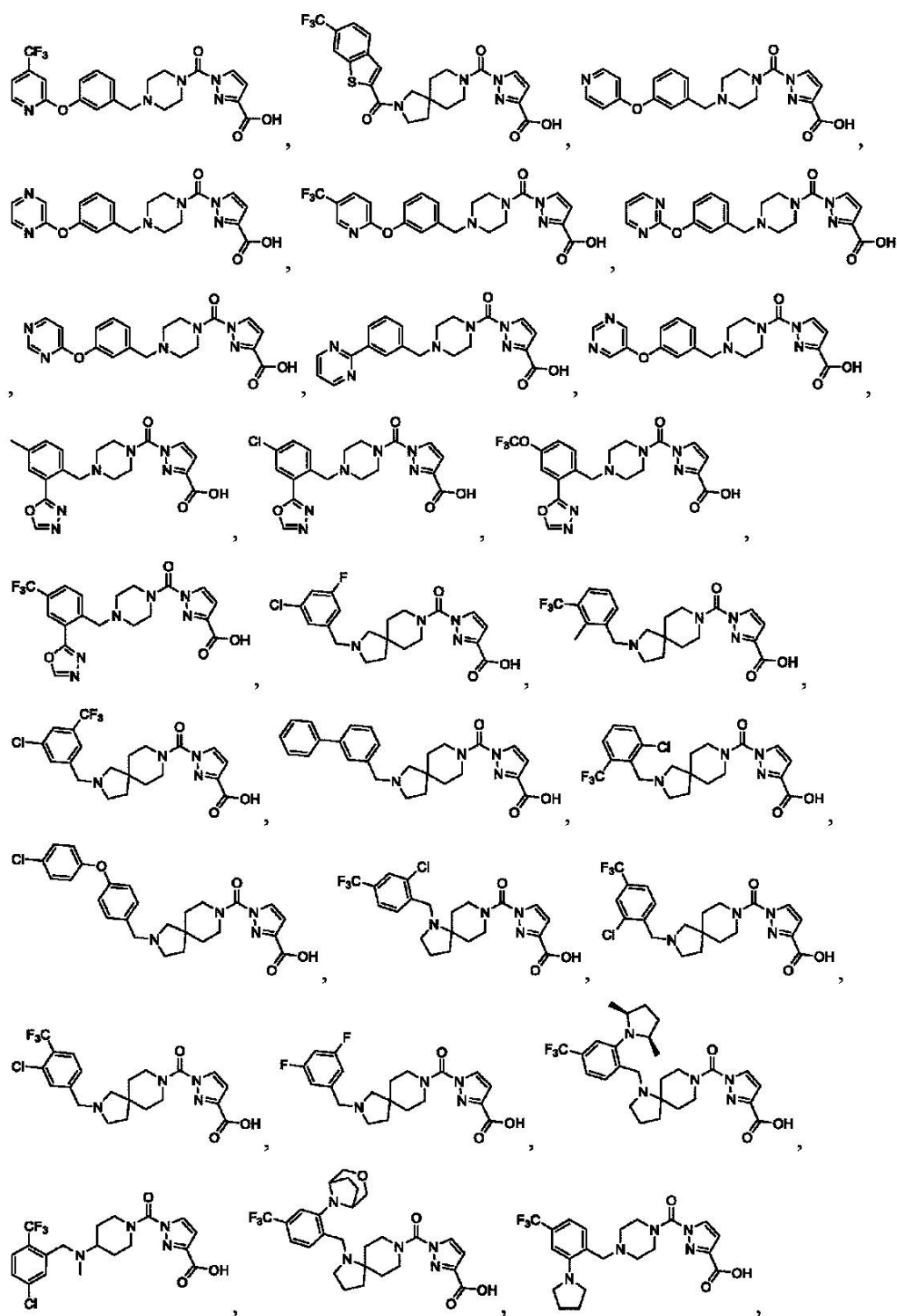
30

40

50



【化 7】



10

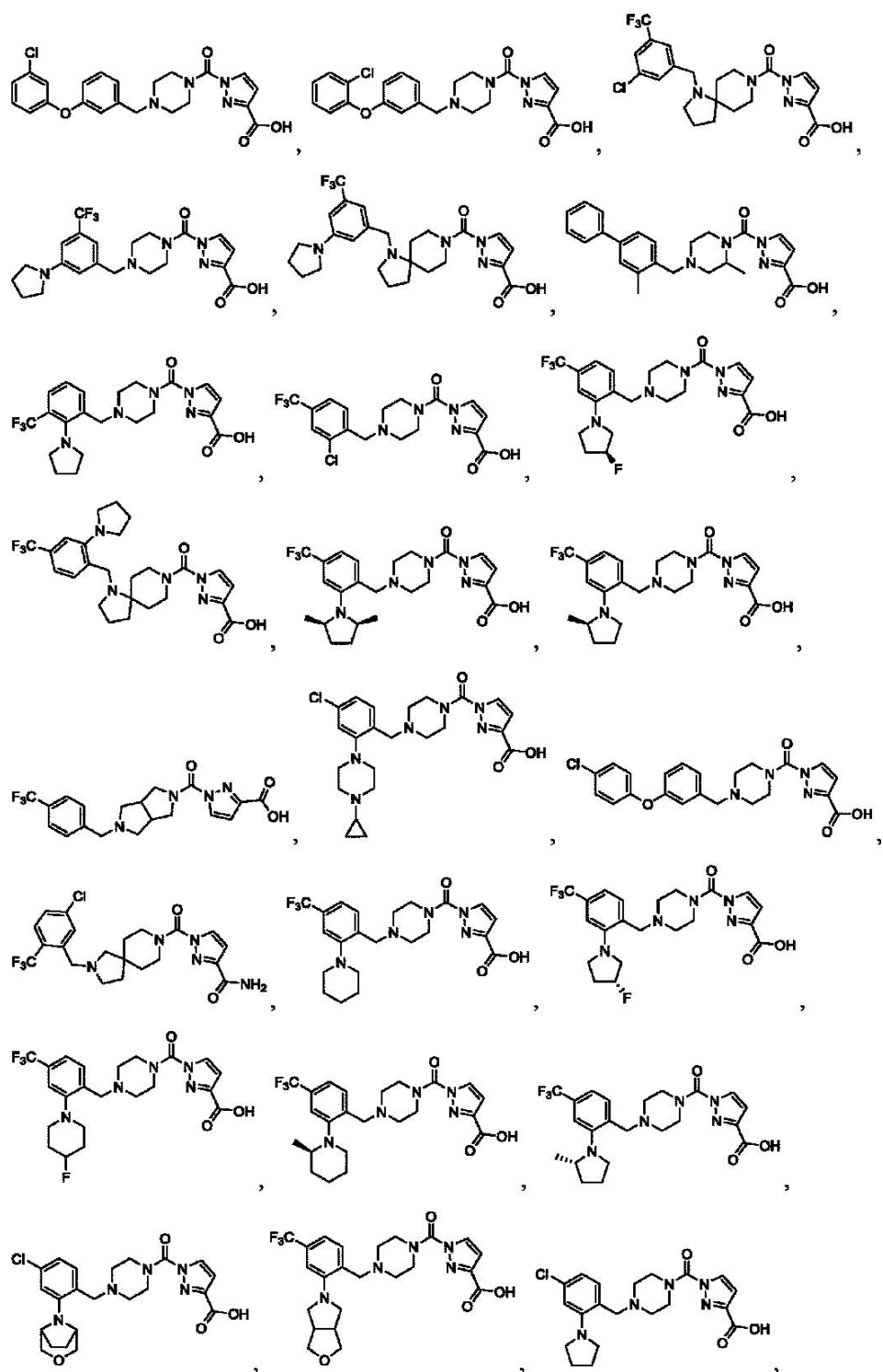
20

30

40

50

【化 8】



10

20

30

40

50

【化 9】

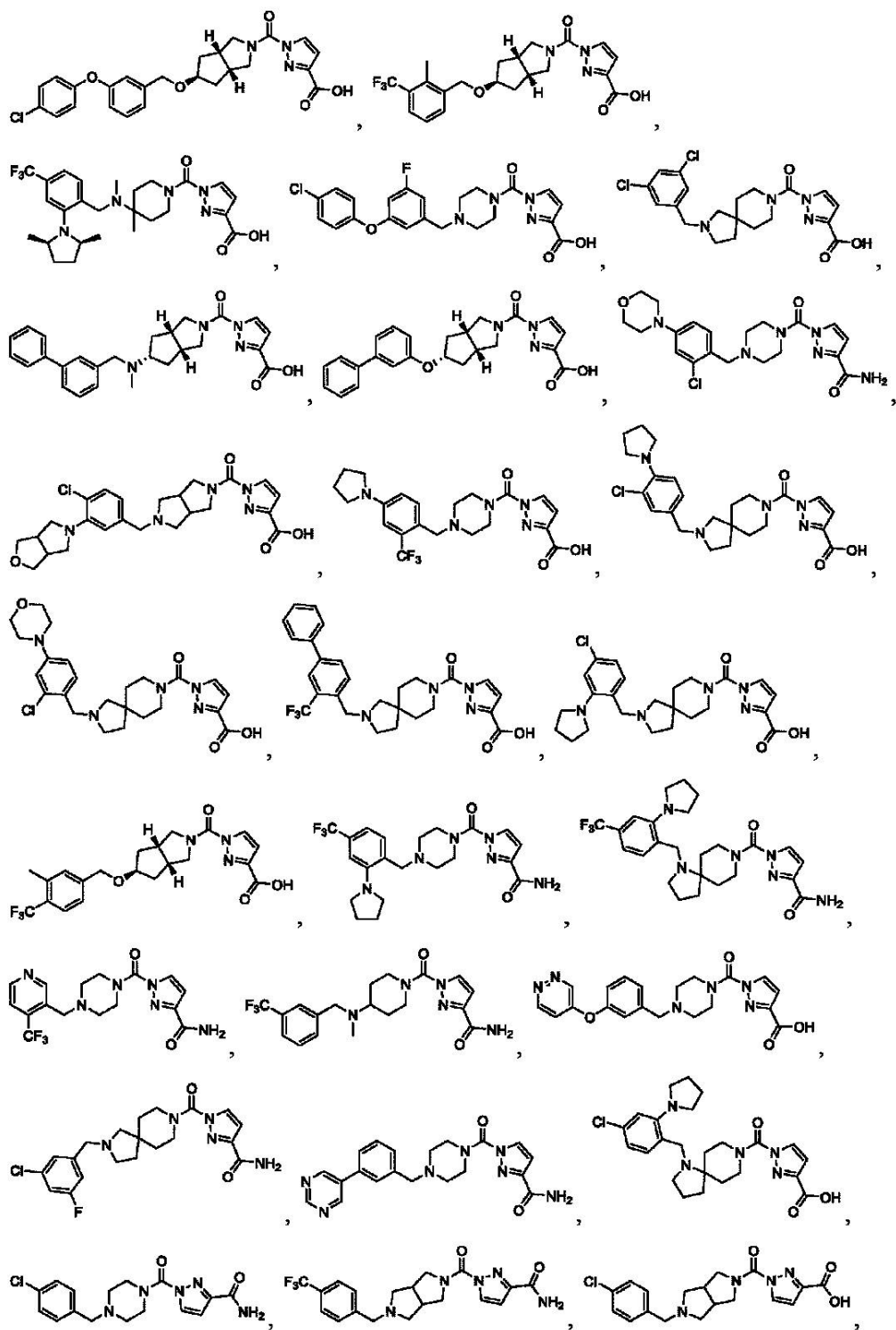


Chemical structures of 15 pyrazole-4-carboxamide derivatives, numbered 1 to 15, showing various substituents on the pyrazole ring and the amide group.

1. CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C=CC(=C2)C(=O)N3C=CC(=C3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(=O)N5C=CC(=C5)C(=O)N6C=CC(=C6)C(=O)N7C=CC(=C7)C(=O)N8C=CC(=C8)C(=O)N9C=CC(=C9)C(=O)N10C=CC(=C10)C(=O)N11C=CC(=C11)C(=O)N12C=CC(=C12)C(=O)N13C=CC(=C13)C(=O)N14C=CC(=C14)C(=O)N15C=CC(=C15)C(=O)N16C=CC(=C16)C(=O)N17C=CC(=C17)C(=O)N18C=CC(=C18)C(=O)N19C=CC(=C19)C(=O)N20C=CC(=C20)C(=O)N21C=CC(=C21)C(=O)N22C=CC(=C22)C(=O)N23C=CC(=C23)C(=O)N24C=CC(=C24)C(=O)N25C=CC(=C25)C(=O)N26C=CC(=C26)C(=O)N27C=CC(=C27)C(=O)N28C=CC(=C28)C(=O)N29C=CC(=C29)C(=O)N30C=CC(=C30)C(=O)N31C=CC(=C31)C(=O)N32C=CC(=C32)C(=O)N33C=CC(=C33)C(=O)N34C=CC(=C34)C(=O)N35C=CC(=C35)C(=O)N36C=CC(=C36)C(=O)N37C=CC(=C37)C(=O)N38C=CC(=C38)C(=O)N39C=CC(=C39)C(=O)N40C=CC(=C40)C(=O)N41C=CC(=C41)C(=O)N42C=CC(=C42)C(=O)N43C=CC(=C43)C(=O)N44C=CC(=C44)C(=O)N45C=CC(=C45)C(=O)N46C=CC(=C46)C(=O)N47C=CC(=C47)C(=O)N48C=CC(=C48)C(=O)N49C=CC(=C49)C(=O)N50C=CC(=C50)C(=O)N51C=CC(=C51)C(=O)N52C=CC(=C52)C(=O)N53C=CC(=C53)C(=O)N54C=CC(=C54)C(=O)N55C=CC(=C55)C(=O)N56C=CC(=C56)C(=O)N57C=CC(=C57)C(=O)N58C=CC(=C58)C(=O)N59C=CC(=C59)C(=O)N60C=CC(=C60)C(=O)N61C=CC(=C61)C(=O)N62C=CC(=C62)C(=O)N63C=CC(=C63)C(=O)N64C=CC(=C64)C(=O)N65C=CC(=C65)C(=O)N66C=CC(=C66)C(=O)N67C=CC(=C67)C(=O)N68C=CC(=C68)C(=O)N69C=CC(=C69)C(=O)N70C=CC(=C70)C(=O)N71C=CC(=C71)C(=O)N72C=CC(=C72)C(=O)N73C=CC(=C73)C(=O)N74C=CC(=C74)C(=O)N75C=CC(=C75)C(=O)N76C=CC(=C76)C(=O)N77C=CC(=C77)C(=O)N78C=CC(=C78)C(=O)N79C=CC(=C79)C(=O)N80C=CC(=C80)C(=O)N81C=CC(=C81)C(=O)N82C=CC(=C82)C(=O)N83C=CC(=C83)C(=O)N84C=CC(=C84)C(=O)N85C=CC(=C85)C(=O)N86C=CC(=C86)C(=O)N87C=CC(=C87)C(=O)N88C=CC(=C88)C(=O)N89C=CC(=C89)C(=O)N90C=CC(=C90)C(=O)N91C=CC(=C91)C(=O)N92C=CC(=C92)C(=O)N93C=CC(=C93)C(=O)N94C=CC(=C94)C(=O)N95C=CC(=C95)C(=O)N96C=CC(=C96)C(=O)N97C=CC(=C97)C(=O)N98C=CC(=C98)C(=O)N99C=CC(=C99)C(=O)N100C=CC(=C100)C(=O)N101C=CC(=C101)C(=O)N102C=CC(=C102)C(=O)N103C=CC(=C103)C(=O)N104C=CC(=C104)C(=O)N105C=CC(=C105)C(=O)N106C=CC(=C106)C(=O)N107C=CC(=C107)C(=O)N108C=CC(=C108)C(=O)N109C=CC(=C109)C(=O)N110C=CC(=C110)C(=O)N111C=CC(=C111)C(=O)N112C=CC(=C112)C(=O)N113C=CC(=C113)C(=O)N114C=CC(=C114)C(=O)N115C=CC(=C115)C(=O)N116C=CC(=C116)C(=O)N117C=CC(=C117)C(=O)N118C=CC(=C118)C(=O)N119C=CC(=C119)C(=O)N120C=CC(=C120)C(=O)N121C=CC(=C121)C(=O)N122C=CC(=C122)C(=O)N123C=CC(=C123)C(=O)N124C=CC(=C124)C(=O)N125C=CC(=C125)C(=O)N126C=CC(=C126)C(=O)N127C=CC(=C127)C(=O)N128C=CC(=C128)C(=O)N129C=CC(=C129)C(=O)N130C=CC(=C130)C(=O)N131C=CC(=C131)C(=O)N132C=CC(=C132)C(=O)N133C=CC(=C133)C(=O)N134C=CC(=C134)C(=O)N135C=CC(=C135)C(=O)N136C=CC(=C136)C(=O)N137C=CC(=C137)C(=O)N138C=CC(=C138)C(=O)N139C=CC(=C139)C(=O)N140C=CC(=C140)C(=O)N141C=CC(=C141)C(=O)N142C=CC(=C142)C(=O)N143C=CC(=C143)C(=O)N144C=CC(=C144)C(=O)N145C=CC(=C145)C(=O)N146C=CC(=C146)C(=O)N147C=CC(=C147)C(=O)N148C=CC(=C148)C(=O)N149C=CC(=C149)C(=O)N150C=CC(=C150)C(=O)N151C=CC(=C151)C(=O)N152C=CC(=C152)C(=O)N153C=CC(=C153)C(=O)N154C=CC(=C154)C(=O)N155C=CC(=C155)C(=O)N156C=CC(=C156)C(=O)N157C=CC(=C157)C(=O)N158C=CC(=C158)C(=O)N159C=CC(=C159)C(=O)N160C=CC(=C160)C(=O)N161C=CC(=C161)C(=O)N162C=CC(=C162)C(=O)N163C=CC(=C163)C(=O)N164C=CC(=C164)C(=O)N165C=CC(=C165)C(=O)N166C=CC(=C166)C(=O)N167C=CC(=C167)C(=O)N168C=CC(=C168)C(=O)N169C=CC(=C169)C(=O)N170C=CC(=C170)C(=O)N171C=CC(=C171)C(=O)N172C=CC(=C172)C(=O)N173C=CC(=C173)C(=O)N174C=CC(=C174)C(=O)N175C=CC(=C175)C(=O)N176C=CC(=C176)C(=O)N177C=CC(=C177)C(=O)N178C=CC(=C178)C(=O)N179C=CC(=C179)C(=O)N180C=CC(=C180)C(=O)N181C=CC(=C181)C(=O)N182C=CC(=C182)C(=O)N183C=CC(=C183)C(=O)N184C=CC(=C184)C(=O)N185C=CC(=C185)C(=O)N186C=CC(=C186)C(=O)N187C=CC(=C187)C(=O)N188C=CC(=C188)C(=O)N189C=CC(=C189)C(=O)N190C=CC(=C190)C(=O)N191C=CC(=C191)C(=O)N192C=CC(=C192)C(=O)N193C=CC(=C193)C(=O)N194C=CC(=C194)C(=O)N195C=CC(=C195)C(=O)N196C=CC(=C196)C(=O)N197C=CC(=C197)C(=O)N198C=CC(=C198)C(=O)N199C=CC(=C199)C(=O)N200C=CC(=C200)C(=O)N201C=CC(=C201)C(=O)N202C=CC(=C202)C(=O)N203C=CC(=C203)C(=O)N204C=CC(=C204)C(=O)N205C=CC(=C205)C(=O)N206C=CC(=C206)C(=O)N207C=CC(=C207)C(=O)N208C=CC(=C208)C(=O)N209C=CC(=C209)C(=O)N210C=CC(=C210)C(=O)N211C=CC(=C211)C(=O)N212C=CC(=C212)C(=O)N213C=CC(=C213)C(=O)N214C=CC(=C214)C(=O)N215C=CC(=C215)C(=O)N216C=CC(=C216)C(=O)N217C=CC(=C217)C(=O)N218C=CC(=C218)C(=O)N219C=CC(=C219)C(=O)N220C=CC(=C220)C(=O)N221C=CC(=C221)C(=O)N222C=CC(=C2

40

【化 1 1】



10

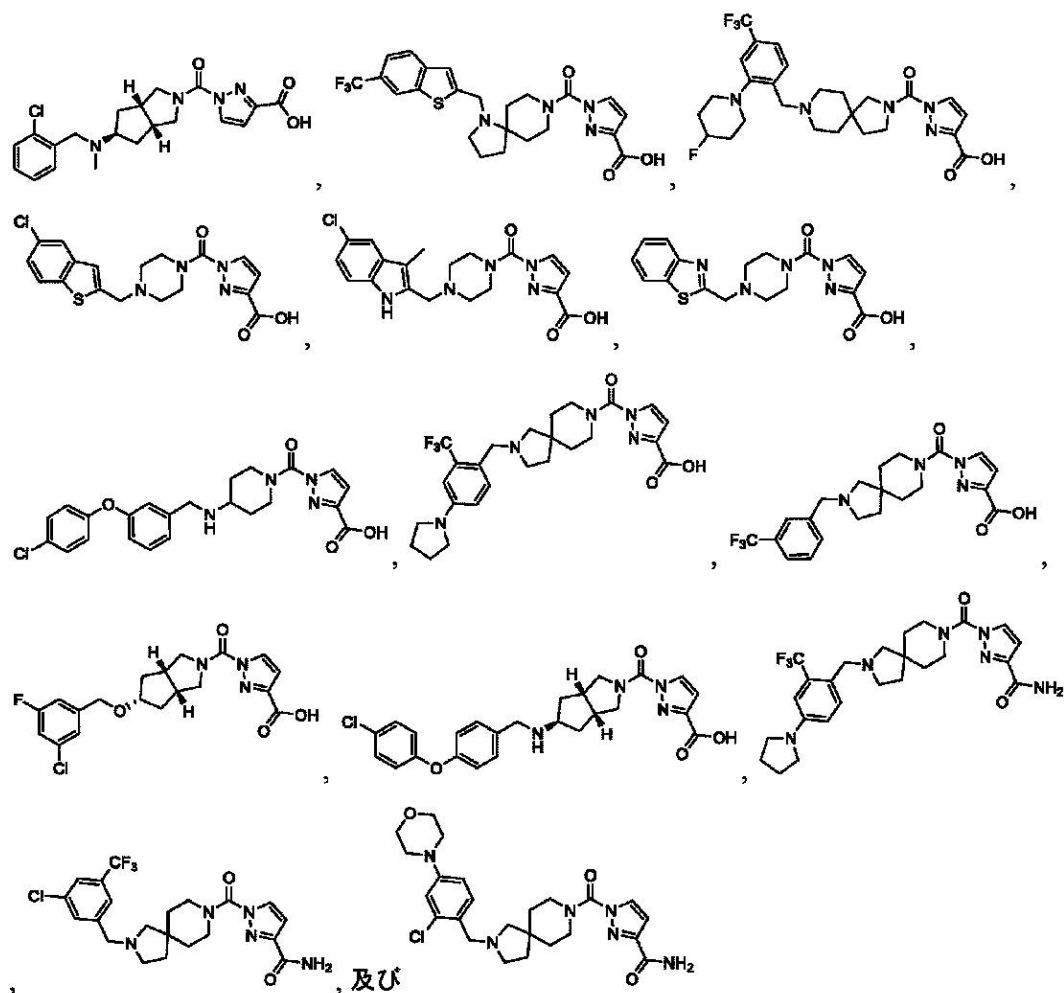
20

30

40

50

【化 1 2】



10

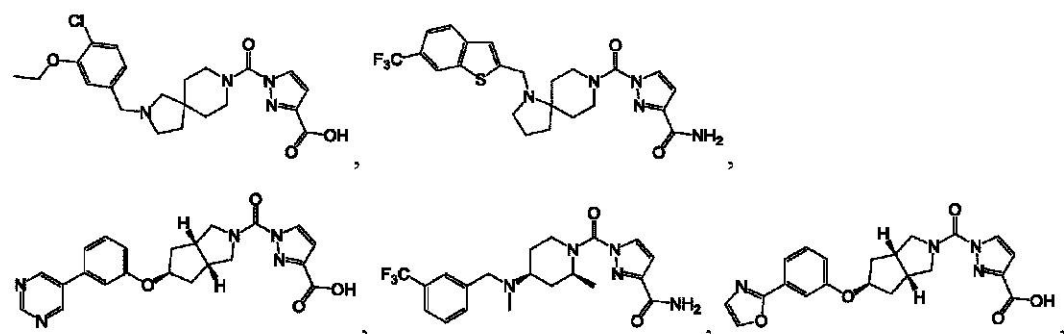
20

から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 1 5】

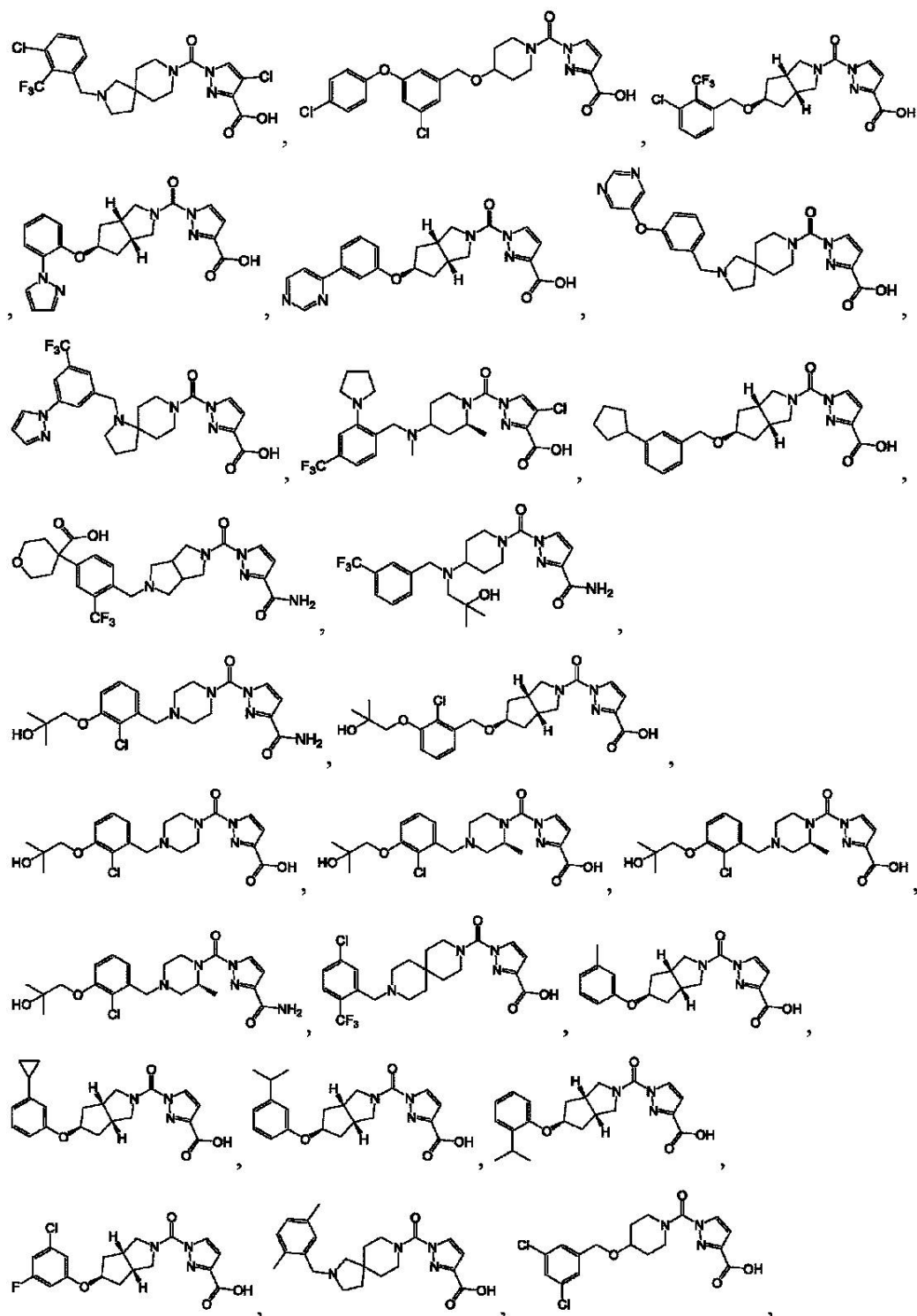
【化 1 3】



40

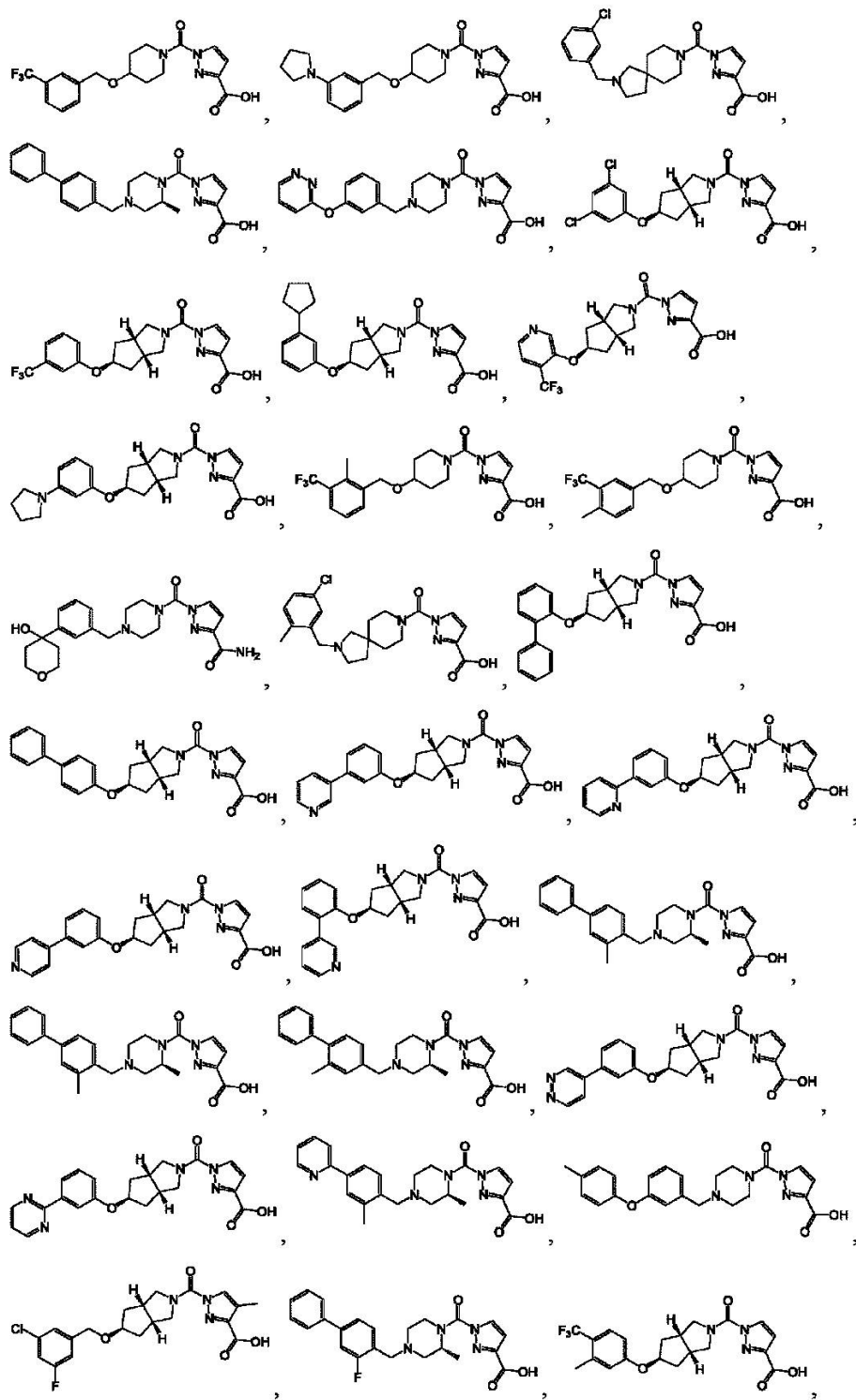
50

【化 1 4】



50

【化 15】



10

20

30

40

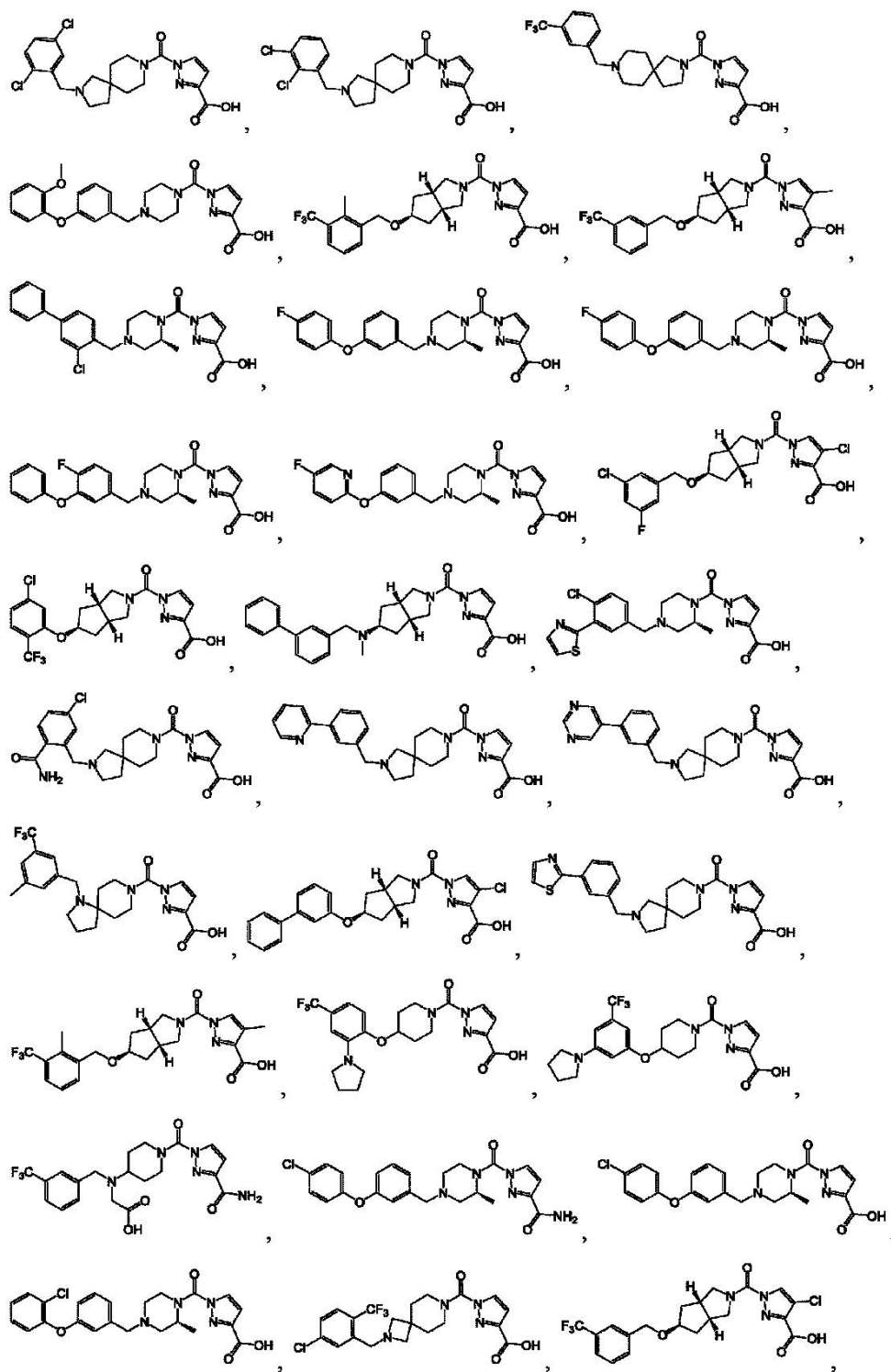
50

Chemical structures of 15 pyrazole derivatives, numbered 1 to 15, showing various substituents and ring systems.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

40

【化 17】



10

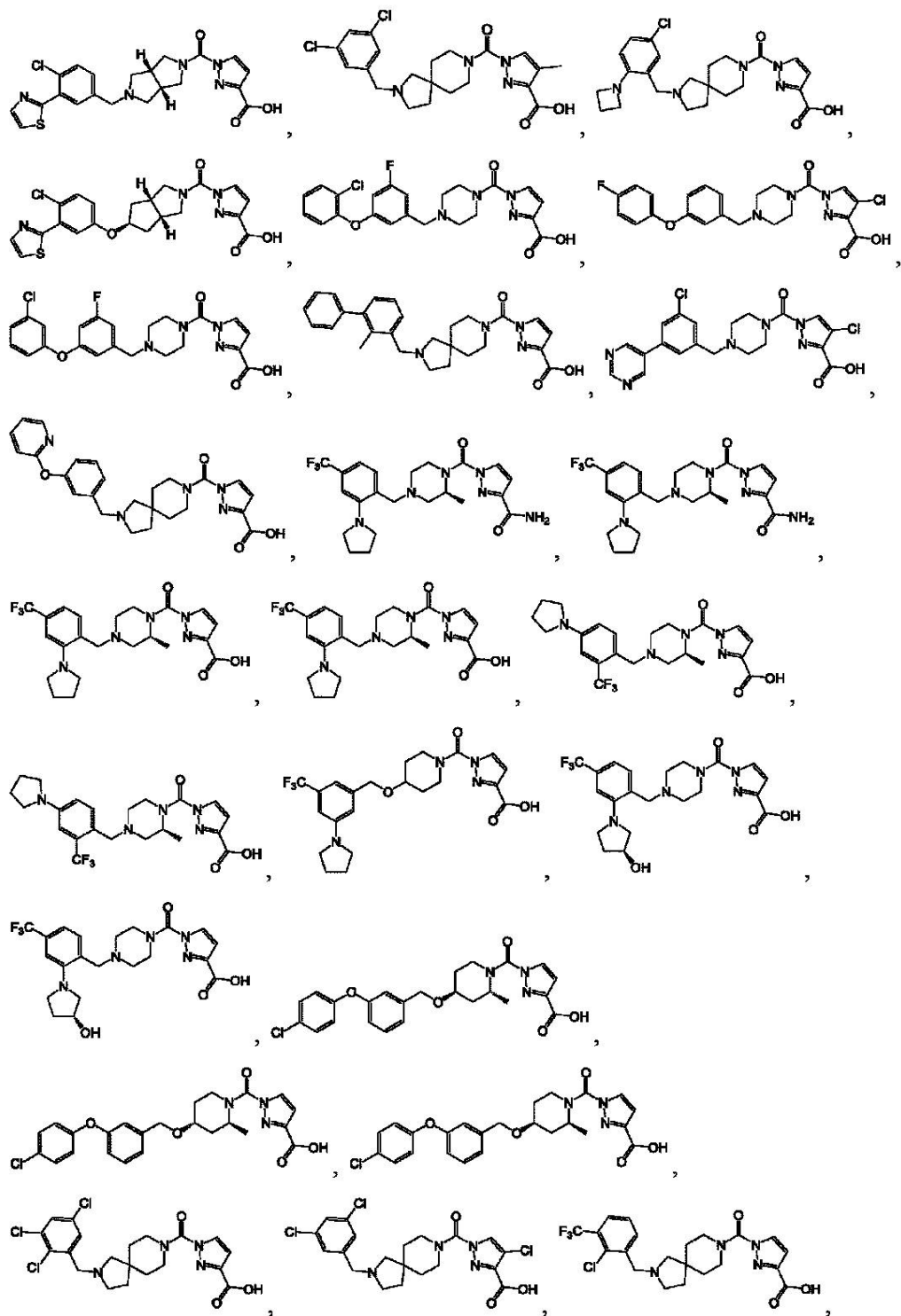
20

30

40

50

【化 18】



10

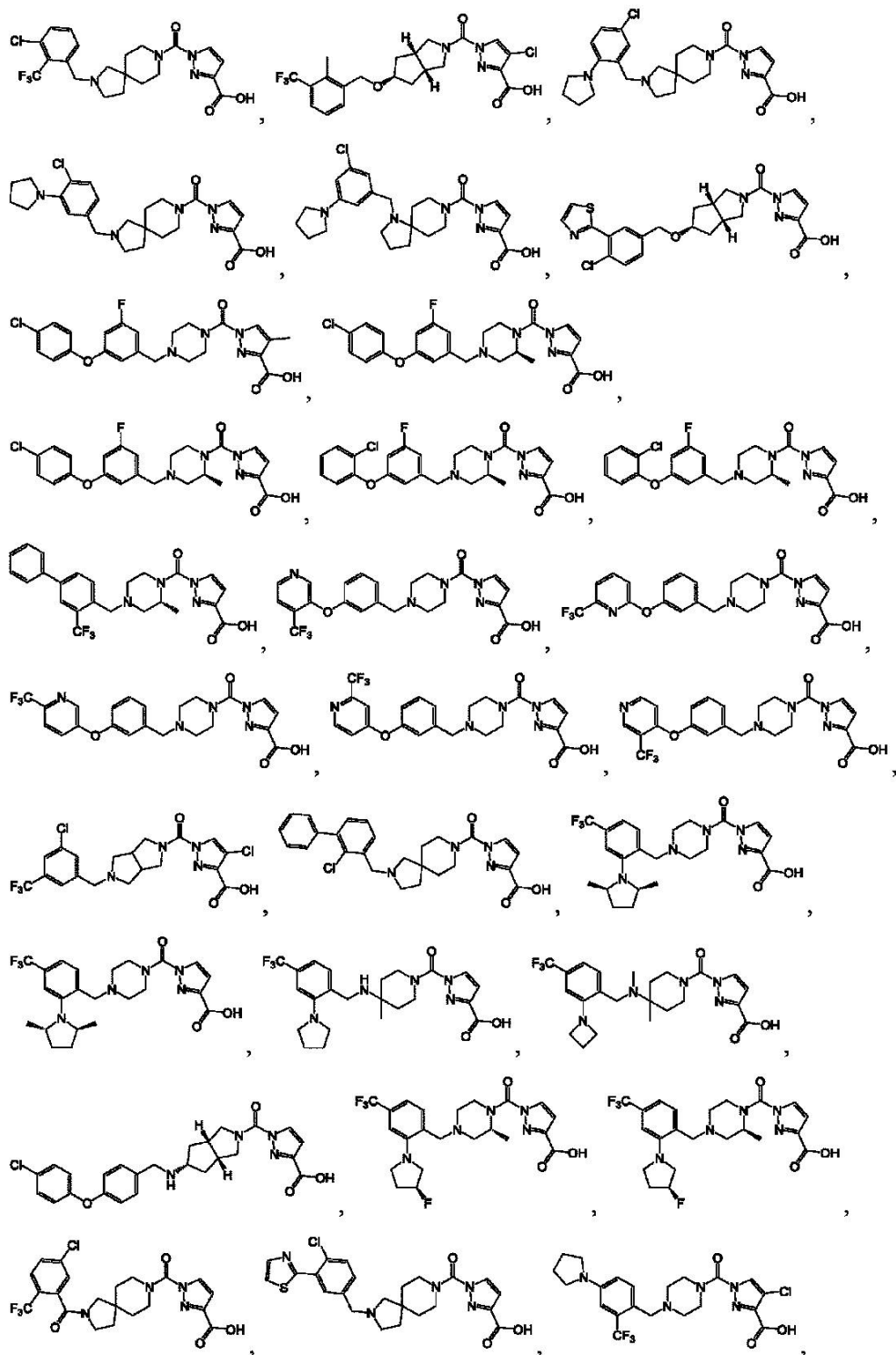
20

30

40

50

【化 19】



10

20

30

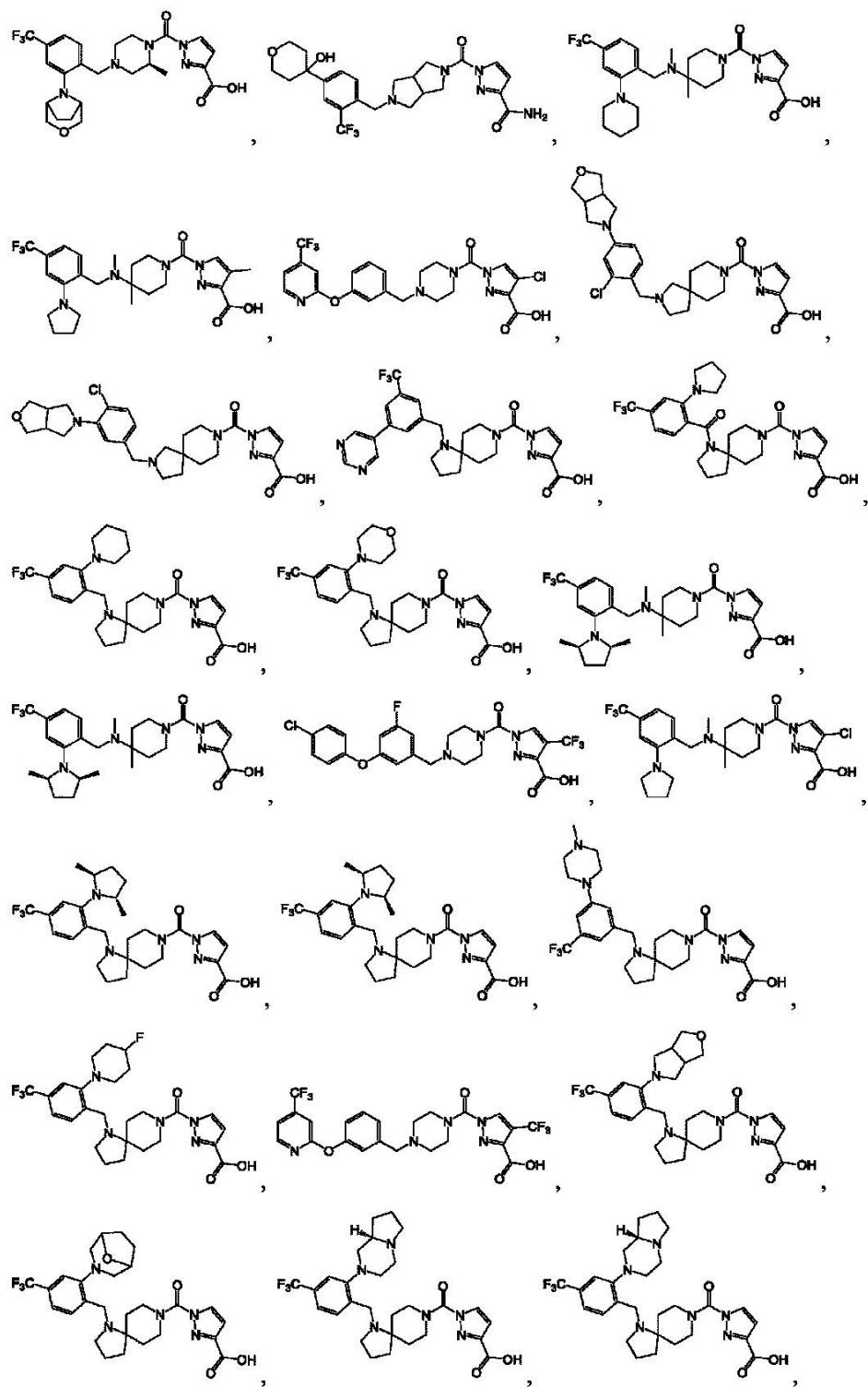
40

50

Figure 1 displays 15 chemical structures, labeled 1 through 15, which are derivatives of pyrazole, piperidine, and thiazole systems. These structures are used in the study to investigate the effect of substituents on the binding of the compounds to the α_1 -adrenoceptor. The structures vary in their core ring systems and the nature of their substituents, including trifluoromethyl (CF_3), fluorine (F), and various heterocyclic groups.

40

【化 2 1】



10

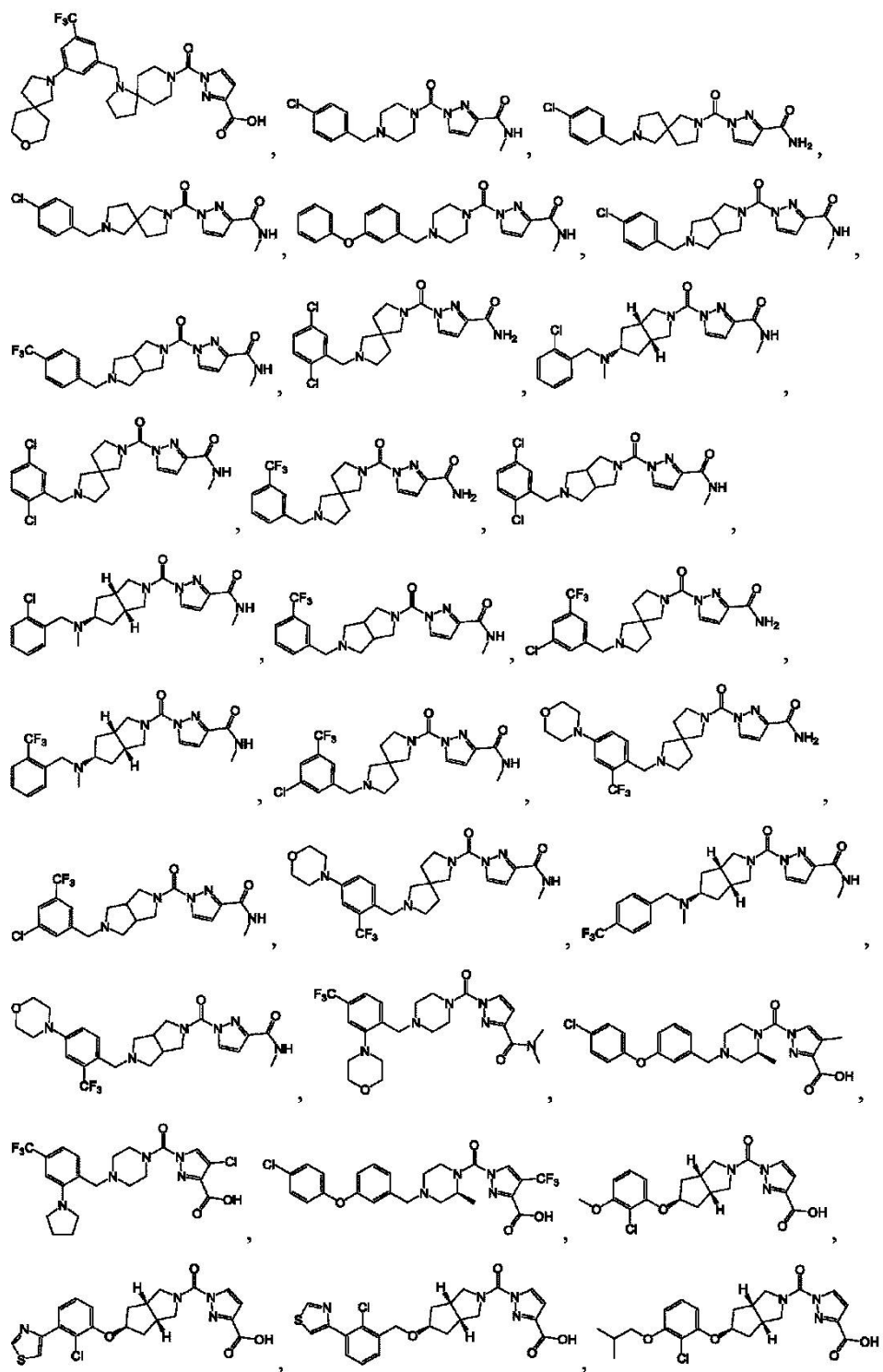
20

30

40

50

【化 2 2】



10

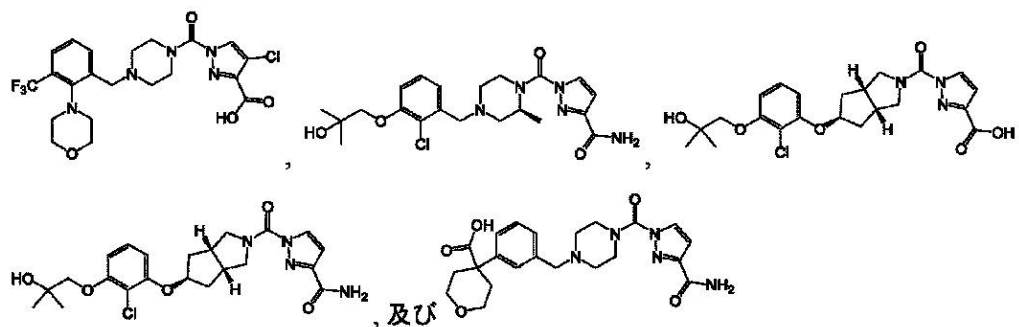
20

30

40

50

【化 2 3】



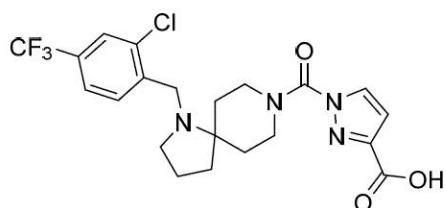
10

から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 6】

下記式

【化 2 4】



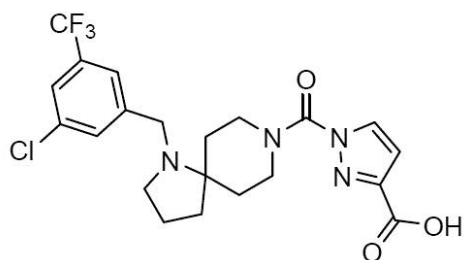
20

で表される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 7】

下記式

【化 2 5】



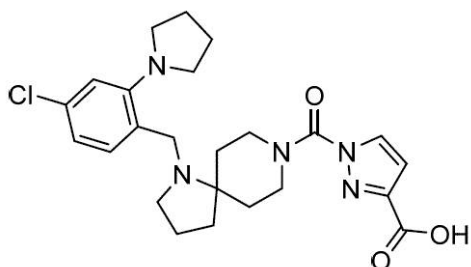
30

で表される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 8】

下記式

【化 2 6】



40

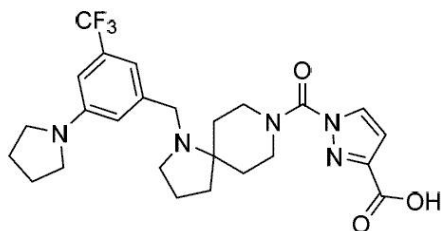
で表される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 9】

下記式

50

【化 2 7】

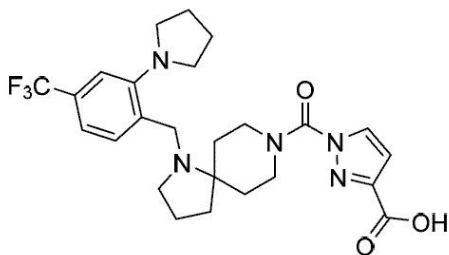


で表される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 20】

下記式

【化 2 8】



で表される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

相互参照

本出願は、全体が参照により本明細書に援用される、2017年5月23日に出願された米国仮特許出願第62／510,213号明細書の利益を主張するものである。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) は、神経系における、アラキドネートベースの脂質である 2-AG (2-アラキドノイルグリセロール) などの内因性カンナビノイドの加水分解に関与する酵素である。脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) は、アナンダミドなどの内因性カンナビノイドの加水分解に関与する別の酵素である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 3 】

本開示は、例えば、MAGLの調節剤である化合物及び組成物並びに薬剤としてのそれらの使用と、それらの調製方法と、少なくとも1つの有効成分として開示される化合物を含む医薬組成物とを提供する。本開示は、薬剤としての、及び／又はヒトなどの温血動物のMAGL活性の阻害のための薬剤の製造における、開示される化合物の使用も提供する。

【 0 0 0 4 】

一態様において、式（I）：

50

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{16} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{18} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

v は、 0 又は 1 であり；

n は、 0 又は 1 であり；

m は、 0 又は 1 であり；

p は、 0 、 1 又は 2 であり；及び

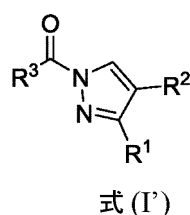
q は、 0 、 1 又は 2 である）

の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0005】

別の態様において、式 (I')：

【化3】



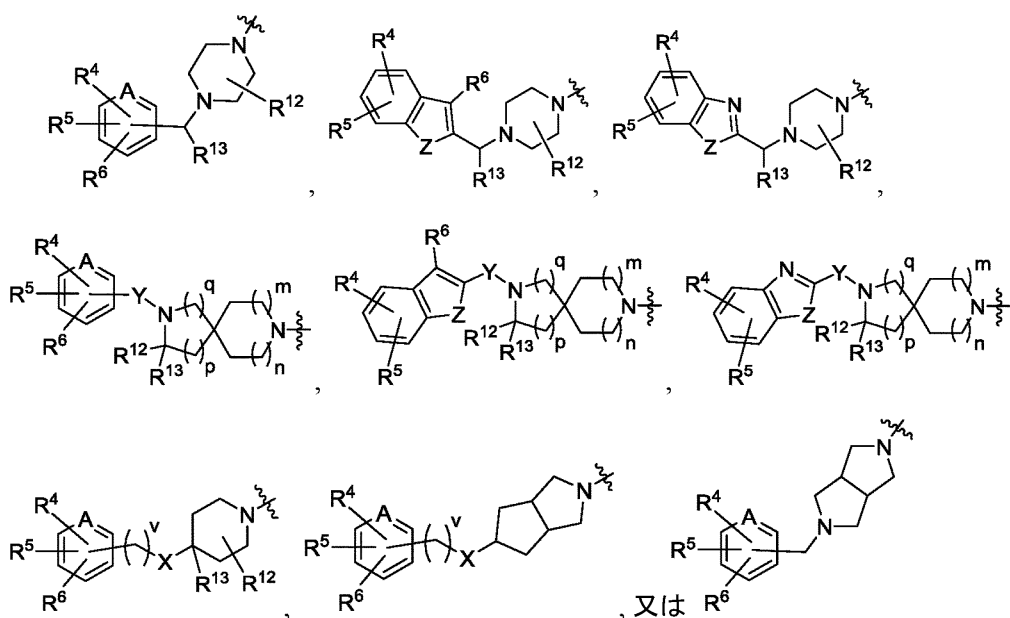
(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^3 は、

【化4】



Xは、 $-O-$ 、 $-N(R^{16})-$ 又は $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ であり；

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $-OH$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{18} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

vは、0又は1であり；

nは、0又は1であり；

mは、0又は1であり；

pは、0、1又は2であり；及び

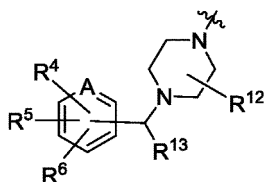
qは、0、1又は2である)

の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0006】

ある実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^3 は、

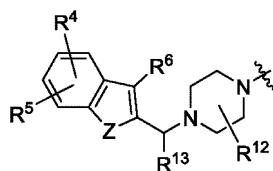
【化5】



である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒

和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、C（H）である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、Nである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁶は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

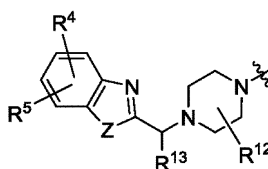
【化6】



10

である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

【化7】

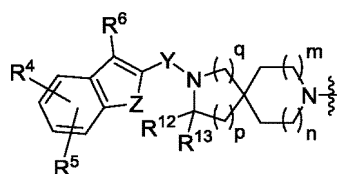


20

である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-S-である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-N（H）-である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

30

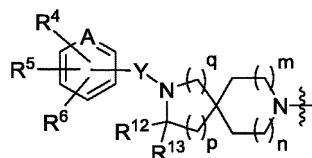
【化8】



である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-S-である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

40

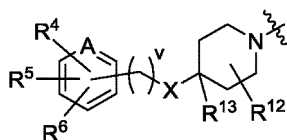
【化9】



50

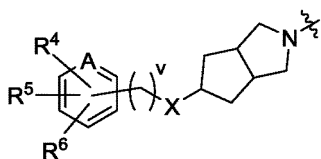
である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、1である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、0であり、nは、1であり、qは、2であり、及びpは、1である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、0であり、及びpは、2である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、0である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Yは、 $-CH_2-$ である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Yは、 $-C(O)-$ である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{12} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^3 は、

【化10】



である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{12} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^3 は、

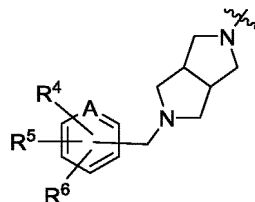
【化11】



である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、vは、0である)である。別の実施形態において、式(I)若しくは(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に

許容できる塩（式中、 ν は、1である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-\text{O}-$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^3 は、

【化12】



である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、C（H）である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、Nである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール又は $\text{C}_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_1\sim 6$ アルキル- $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール又は $\text{C}_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-\text{OR}^7$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール又は $\text{C}_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール又は $\text{C}_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-\text{Cl}$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-\text{CF}_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-\text{OR}^7$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^7 は、

10

20

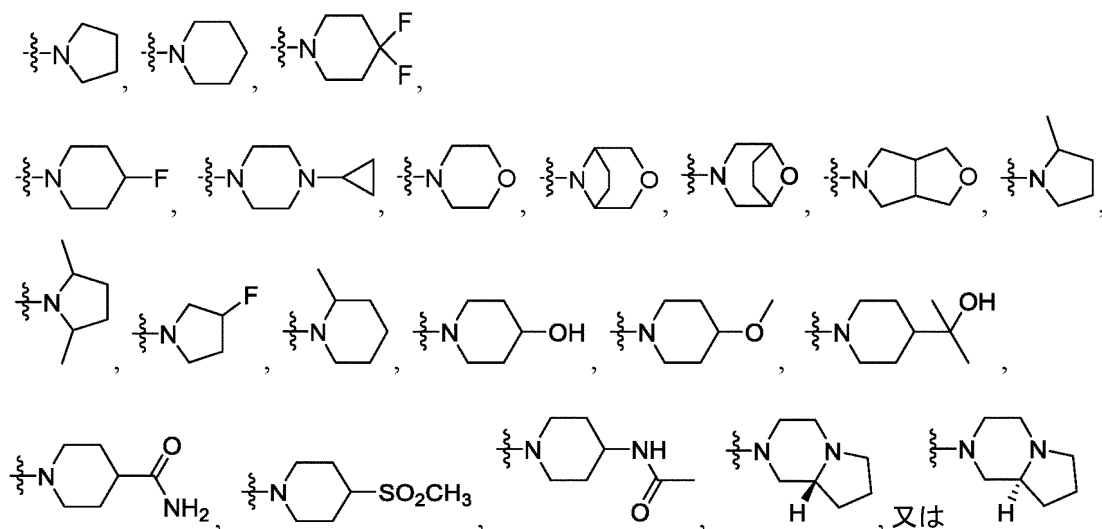
30

40

50

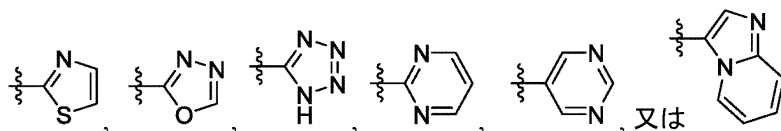
20

30



40

【化 1 4】



である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル又は $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-C_1$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^2 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^2 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である）である。別の実施形態において、式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれHである）である。

【0007】

別の実施形態において、本明細書に記載される式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩と、少なくとも1つの薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物である。

【0008】

別の実施形態において、疼痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、慢性疼痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）若しくは（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは

薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、炎症性疼痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I) 若しくは (I') の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。

【0009】

別の実施形態において、片頭痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I) 若しくは (I') の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。

10

【0010】

別の実施形態において、強皮症の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書の式 (I) 若しくは (I') の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を投与する工程を含む方法である。

【0011】

別の実施形態において、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH) の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I) 若しくは (I') の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を投与する工程を含む方法である。

20

【発明を実施するための形態】

【0012】

本開示は、少なくとも部分的にMAGLの調節剤又は阻害剤に関する。例えば、MAGLを阻害することが可能な化合物が本明細書において提供される。

【0013】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される際、単数形 (「1つの (a)」, 「1つの (an)」及び「その (the)」) は、文脈上特に明記されない限り、複数形の指示対象を含む。したがって、例えば、「薬剤」への言及は、複数のこのような薬剤を含み、「その細胞」への言及は、1つ以上の細胞 (又は複数の細胞) 及びその均等物への言及を含む。分子量などの物理的特性又は化学式などの化学的特性についての範囲が本明細書において使用される場合、その中の範囲及び特定の実施形態の全ての組合せ及び部分的組合せが含まれることが意図される。数値又は数値範囲に言及する場合の「約」という用語は、言及される数値又は数値範囲が実験のばらつき内 (又は統計的な実験誤差内) の近似値であり、したがって、数値又は数値範囲が、記載される数値又は数値範囲の1% ~ 15% 変動することを意味する。「含んでいる」という用語 (及び「含む (comprise)」若しくは「含む (comprises)」, 又は「有する」、又は「包含する」などの関連する用語) は、他の特定の実施形態において、例えば本明細書に記載される任意の組成物、組成、方法又はプロセスなどの実施形態が、記載される特徴「からなる」又は「から本質的になる」場合があることを除外することを意図されていない。

30

【0014】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される際、矛盾する記載がない限り、以下の用語は、以下に示される意味を有する。

【0015】

本明細書において使用される際、 $C_1 \sim C_x$ は、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3$. . . $C_1 \sim C_x$ を含む。 $C_1 \sim C_x$ は、それが指定する部分 (任意選択的な置換基を除く) を構成する炭素原子の数を指す。

【0016】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0017】

50

「シアノ」は、 $-\text{CN}$ ラジカルを指す。

【0018】

「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ ラジカルを指す。

【0019】

「オキサ」は、 $-\text{O}-$ ラジカルを指す。

【0020】

「オキソ」は、 $=\text{O}$ ラジカルを指す。

【0021】

「チオキソ」は、 $=\text{S}$ ラジカルを指す。

【0022】

「イミノ」は、 $=\text{N}-\text{H}$ ラジカルを指す。

【0023】

「オキシモ」は、 $=\text{N}-\text{OH}$ ラジカルを指す。

【0024】

「アルキル」又は「アルキレン」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1～15個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル）を指す。特定の実施形態において、アルキルは、1～13個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{13}$ アルキル）。特定の実施形態において、アルキルは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～6個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～5個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～4個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～3個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～2個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、5～15個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{15}$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、5～8個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_8$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ アルキル）。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1, 1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）及び1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合される。本明細書において特に記載されない限り、アルキル基は、以下の置換基： H 、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシリル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^a\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ （ここで、*t*は、1又は2である）、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ （ここで、*t*は、1又は2である）、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^f$ （ここで、*t*は、1又は2である）及び $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ （ここで、*t*は、1又は2である）の1つ以上で任意選択的に置換され、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^f は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0025】

「アルコキシ」は、式 $-\text{O}-$ アルキルの酸素原子を介して結合されたラジカルを指し、ここで、アルキルは、上に定義されるアルキル鎖である。

【0026】

10

20

30

40

50

「アルケニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは、2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合によって分子の残りの部分に結合され、例えばエテニル（すなわちビニル）、プロパー１－エニル（すなわちアリル）、ブター１－エニル、ペンター１－エニル、ペンター１，４－ジエニルなどである。本明細書において特に記載されない限り、アルケニル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-S(O)_tR^f$ （ここで、 t は、1又は2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）の1つ以上で任意選択的に置換され、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^f は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0027】

「アルキニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは、2～4個の炭素原子を有する。アルキニルは、単結合によって分子の残りの部分に結合され、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において特に記載されない限り、アルキニル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-S(O)_tR^f$ （ここで、 t は、1又は2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）の1つ以上で任意選択的に置換され、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^f は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0028】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより、芳香族単環式又は多環式炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式又は多環式炭化水素環系は、水素及び6～18個の炭素原子からの炭素のみを含有し、ここで、環系中の環の少なくとも1つが完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒュッケルの理論に従って環状の非局在化（ $4n+2$ ） π -電子系を含む。アリール基が誘導される環系としては、限定はされないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン及びナフタレンなどの基が挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「アリール」という用語又は（例えば、「アラルキル」における）接頭語「 a r 」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N$

$(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (ここで、 t は、1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (ここで、 t は、1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (ここで、 t は、1又は2である) から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されるアリールラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

10

【0029】

「アリールオキシ」は、式 $-O-$ アリールの酸素原子を介して結合されたラジカルを指し、ここで、アリールは、上に定義されるとおりである。

【0030】

「アラルキル」は、式 $-R^c-$ アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、上に定義されるアルキレン鎖、例えばメチレン、エチレンなどである。アラルキルラジカル of アルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述されるように任意選択的に置換される。アラルキルラジカル of アリール部分は、アリール基について上述されるように任意選択的に置換される。

20

【0031】

「アラルキルオキシ」は、式 $-O-$ アラルキルの酸素原子を介して結合されたラジカルを指し、ここで、アラルキルは、上に定義されるとおりである。

【0032】

「アラルケニル」は、式 $-R^d-$ アリールのラジカルを指し、ここで、 R^d は、上に定義されるアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカル of アリール部分は、アリール基について上述されるように任意選択的に置換される。アラルケニルラジカル of アルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように任意選択的に置換される。

【0033】

「アラルキニル」は、式 $-R^e-$ アリールのラジカルを指し、ここで、 R^e は、上に定義されるアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカル of アリール部分は、アリール基について上述されるように任意選択的に置換される。アラルキニルラジカル of アルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように任意選択的に置換される。

30

【0034】

「シクロアルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、3～15個の炭素原子を有する縮合又は架橋環系を含む、安定した非芳香族単環式又は多環式炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を含む。シクロアルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合される。シクロアルキルは、飽和（すなわち単一のC-C結合のみを含む）又は部分的に不飽和（すなわち1つ以上の二重結合又は三重結合を含む）である。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～7個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～4個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル）。部分的に不飽和のシクロアルキルは、「シクロアラルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアラルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルが挙げられる。多環式

40

50

シクロアルキルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわちビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチルービシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「シクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されるシクロアルキルラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

【0035】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨード置換基を指す。

【0036】

「ハロアルキル」は、上に定義される1つ以上のハロラジカルで置換される、上に定義されるアルキルラジカルを指す。

【0037】

「ハロアルコキシ」は、上に定義される1つ以上のハロラジカルで置換される、上に定義されるアルコキシラジカルを指す。

【0038】

「フルオロアルキル」は、上に定義される1つ以上のフルオロラジカルで置換される、上に定義されるアルキルラジカルを指し、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように任意選択的に置換される。

【0039】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～12個の炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において特に記載されない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合、スピロ又は架橋環系を含む、単環式、二環式、三環式又は四環式環系である。ヘテロシクロアルキルラジカルにおけるヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的又は完全に飽和される。ある実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合される。このようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定はされないが、ジオキサニル、チエニル〔1,3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において特に記載されな

い限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換される、上に定義されるヘテロシクロアルキルラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

【0040】

「ヘテロアリール」は、1～17個の炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含む、3～18員の芳香環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書において使用される際、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式又は四環式環系であり、ここで、環系中の環の少なくとも1つが完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒュッケルの理論に従って環状の非局在化 $(4n+2)\pi$ -電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合又は架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合される。本明細書において特に記載されない限り、「ヘテロアリール」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換される、上に定義されるヘテロアリールラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

【0041】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含む上に定義されるヘテロアリールラジカルを指し、ここで、分子の残りの部分へのヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択的に置換される。

【0042】

「C-ヘテロアリール」は、上に定義されるヘテロアリールラジカルを指し、ここで、分子の残りの部分へのヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカル中の

炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択的に置換される。

【0043】

「ヘテロアリールオキシ」は、式-O-ヘテロアリールの酸素原子を介して結合されたラジカルを指し、ここで、ヘテロアリールは、上に定義されるとおりである。

【0044】

「ヘテロアリールアルキル」は、式-R^C-ヘテロアリールのラジカルを指し、ここで、R^Cは、上に定義されるアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択的に結合される。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように任意選択的に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように任意選択的に置換される。

10

【0045】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式-O-R^C-ヘテロアリールの酸素原子を介して結合されたラジカルを指し、ここで、R^Cは、上に定義されるアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択的に結合される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように任意選択的に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように任意選択的に置換される。

20

【0046】

ある実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の不斉中心を含むため、絶対的な立体化学の観点から、(R)-又は(S)-として定義される鏡像異性体、ジアステレオマー及び他の立体異性体を生じさせる。特に記載されない限り、本明細書に開示される化合物の全ての立体異性体は、本開示によって想定されることが意図される。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含む場合、特に規定されない限り、本開示は、E及びZ幾何異性体（例えば、シス又はトランス）の両方を含むことが意図される。同様に、全ての可能な異性体並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態及び全ての互変異性体も含まれることが意図される。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のE又はZ幾何異性体（例えば、シス又はトランス）を指す。「位置異性体」という用語は、ベンゼン環の周りのオルト、メタ及びパラ異性体など、中心環の周りの構造異性体を指す。

30

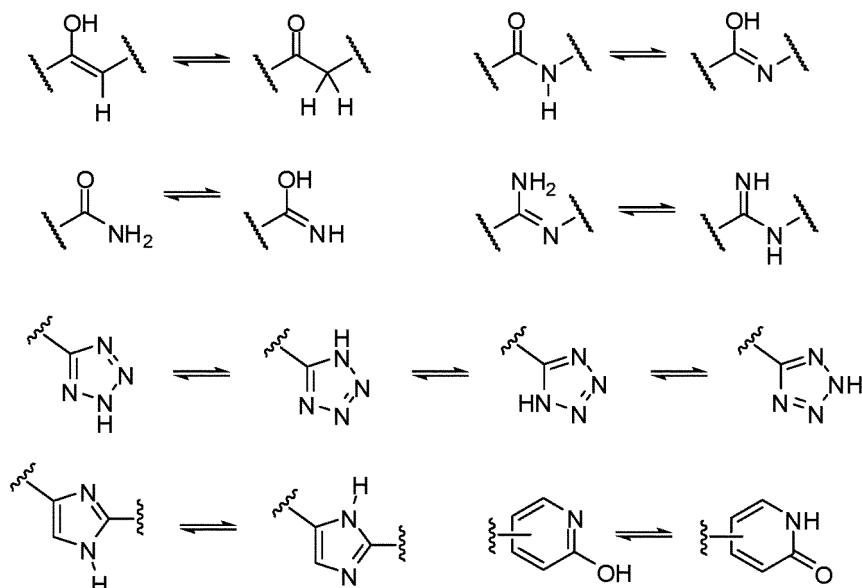
【0047】

「互変異性体」は、ある分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動が可能な分子を指す。特定の実施形態において、本明細書に示される化合物は、互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在し得る。互変異性体の正確な比率は、物理的状态、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの要因に応じて決まる。互変異性平衡のいくつかの例としては、以下のものが挙げられる。

40

50

【化 1 5】



10

【 0 0 4 8 】

「任意選択的な」又は「任意選択的に」は、その後に記載される事象又は状況が生じることも又は生じないこともあること、及びこの記載が、事象又は状況が生じた場合及びそれが生じない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択的に置換されるアリアル」は、アリアルラジカルが置換されるか又は置換されないこと、及びこの記載が、置換アリアルラジカル及び置換を有さないアリアルラジカルの両方を含むことを意味する。

20

【 0 0 4 9 】

「薬学的に許容できる塩」は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載されるピラゾール化合物のいずれか1つの薬学的に許容できる塩は、あらゆる薬学的に好適な塩形態を包含することが意図される。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容できる塩は、薬学的に許容できる酸付加塩及び薬学的に許容できる塩基付加塩である。

30

【 0 0 5 0 】

「薬学的に許容できる酸付加塩」は、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない、遊離塩基の生物学的効果及び特性を保持する塩を指し、これは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸とともに形成される。脂肪族モノカルボン酸及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸とともに形成される塩も含まれ、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。したがって、例示的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩 (monohydrogenphosphate)、リン酸二水素塩 (dihydrogenphosphate)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoate)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。アルギン酸塩、グルコン酸塩及びガラクトuron酸塩などのアミノ酸の塩も考えられる (例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceuti

40

50

cal Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997) を参照されたい)。塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することによって調製される。

【0051】

「薬学的に許容できる塩基付加塩」は、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない、遊離酸の生物学的効果及び特性を保持する塩を指す。これらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の添加により調製される。ある実施形態において、薬学的に許容できる塩基付加塩は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属又は有機アミンなどの金属又はアミンとともに形成される。無機塩基に由来する塩としては、限定はされないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガ
ン、アルミニウムの塩などが挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、限定はされないが、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状ア
ミン及び塩基イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチル
アミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミ
ン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシル
アミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジ
ルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジ
アミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン
、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン
樹脂などの塩が挙げられる。上述の Berge et al. を参照されたい。

【0052】

本明細書において使用される際、「治療」若しくは「治療する」、又は「緩和する」、又は「改善する」は、本明細書において同義的に使用される。これらの用語は、治療効果及び／又は予防効果を含むが、これらに限定されない有益な又は所望の結果を得るための手法を指す。「治療効果」とは、治療される基礎疾患の根絶又は改善を意味する。また、治療効果は、患者が依然として基礎疾患に罹患しているにもかかわらず、患者に改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理的症状の1つ以上の根絶又は改善によって達成される。予防効果については、組成物は、疾病の診断が行われていなくても、特定の疾病を発生するリスクのある患者又は疾病の生理的症状の1つ以上を報告する患者に投与される。

【0053】

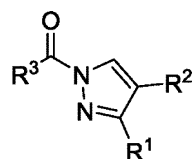
化合物

MAGLの調節剤である、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物である。ある実施形態において、化合物は、MAGLの阻害剤である。ある実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物及びこれらの化合物を含む組成物は、疼痛、片頭痛、強皮症又は非アルコール性脂肪性肝疾患(NASH)の治療に有用である。

【0054】

ある実施形態において、式(I)：

【化16】

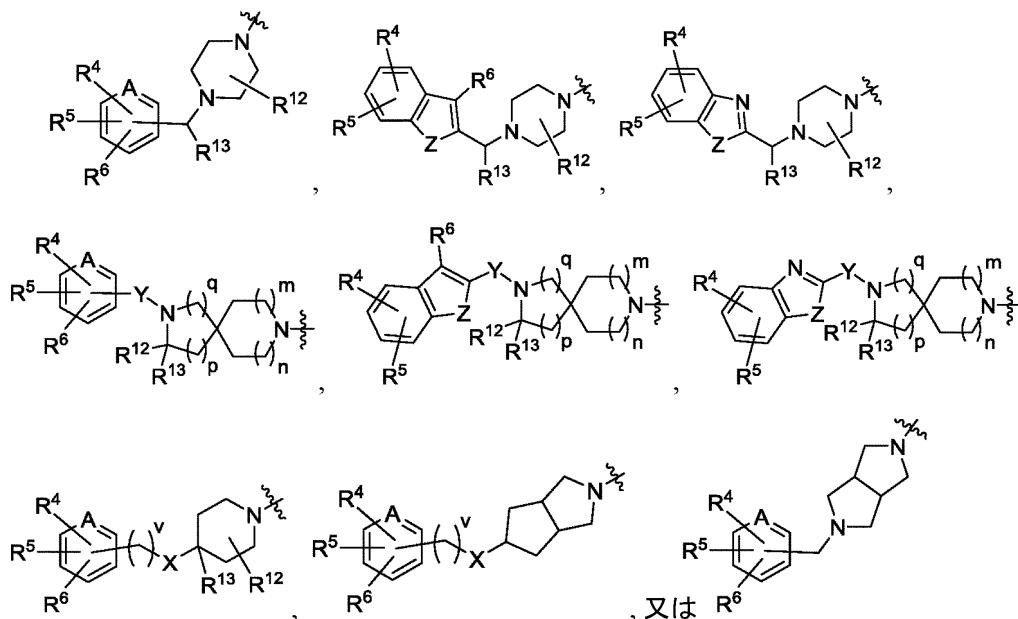


式(I)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；
 R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；
 R^3 は、

【化17】



10

20

であり；

A は、N 又は C (H) であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^{16})-$ 又は $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ であり；

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Z は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

30

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

40

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H 及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

50

R^{15} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
 R^{16} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-
 OH 又は $-CH_2CO_2H$ であり；
 R^{17} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
 R^{18} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
 v は、0 又は 1 であり；
 n は、0 又は 1 であり；
 m は、0 又は 1 であり；
 p は、0、1 又は 2 であり；及び
 q は、0、1 又は 2 である）

10

の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0055】

別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。

20

【0056】

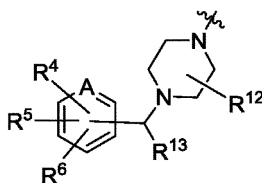
別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である) である。

30

【0057】

別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、
 【化18】

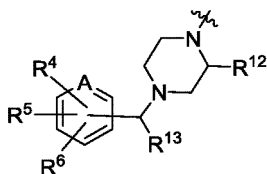
40



である) である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

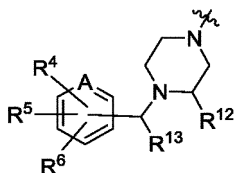
50

【化 19】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、R³ は、

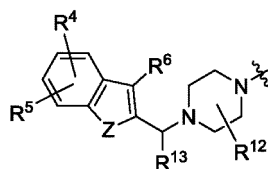
【化 20】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、A は、Nである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、A は、C (H)である)である

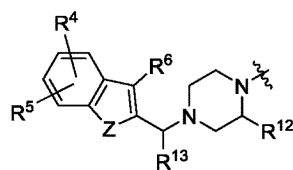
。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、R³ は、

【化 21】



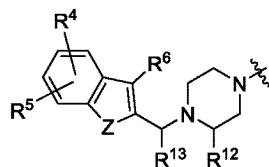
である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、R³ は、

【化 22】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、R³ は、

【化 23】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、R³ は、

10

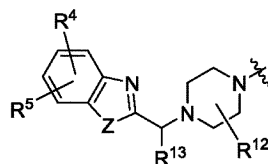
20

30

40

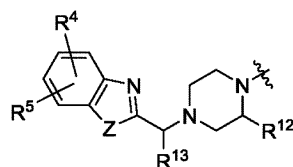
50

【化 2 4】



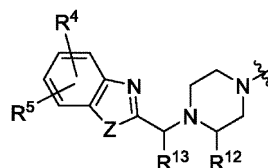
である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

【化 2 5】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

【化 2 6】

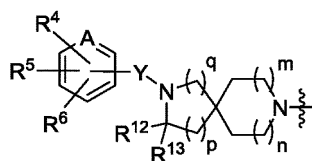


である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 Z は、 $-S-$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 Z は、 $-O-$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 Z は、 $-N(R^{18})-$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 Z は、 $-N(H)-$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 Z は、 $-N(CH_3)-$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 H であり、 R^{13} は、 H である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 H である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 H である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 H であり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 H であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。

【0058】

別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

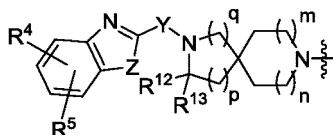
【化 2 7】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 A は、 N である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 A は、 $C(H)$ である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

Chemical structure of a substituted benzothiazole derivative. The benzothiazole core has substituents R⁴, R⁵, R⁶, and R¹². The thiazole ring has a substituent Z. The nitrogen atom of the thiazole ring is connected to a polymer chain consisting of a central carbon atom bonded to two nitrogen atoms, which are further connected to a chain of repeating units (CH₂)^q, (CH₂)^p, and (CH₂)ⁿ.

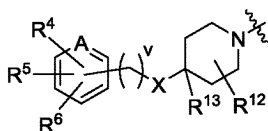
【化 2 9】



【 0 0 5 9 】

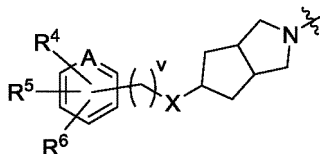
別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^3 は、

【化 3 0】



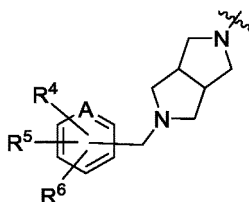
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、Fである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{12} は、 R^{13} は、

【化 3 1】



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-O-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-N(R^{16})-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-N(H)-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-N(CH_3)-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-N(R^{16})-$ であり、 R^{16} は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-CH_2N(H)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Xは、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Aは、Nである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、Aは、C(H)である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、vは、0である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、vは、1である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^{13} は、

【化 3 2】



である)である。

【0060】

別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル、 $-C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $-C_1\sim 6$ アルキル- OH である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒

10

20

30

40

50

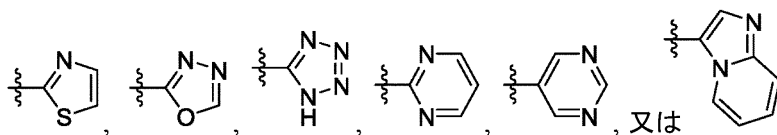
20

30



50

、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、
【化34】



である）である。

【0061】

別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である）である。

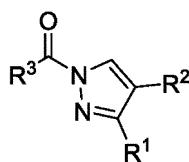
【0062】

別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^6 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^6 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^6 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^6 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物（式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である）である。

【0063】

ある実施形態において、式（I'）：

【化35】



式（I'）

（式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；

R^3 は、

10

20

30

40

50

R^3 is

The image shows six chemical structures for R^3 , arranged in two rows of three. Each structure is preceded by a comma. The structures are:

- 1. A benzene ring with substituents R^4 , R^5 , and R^6 at the 1, 2, and 3 positions respectively. The ring is connected at the 4-position to a carbon atom, which is also bonded to R^{13} and a piperazine ring. The piperazine ring has a wavy line on one nitrogen and R^{12} on the other.
- 2. A benzimidazole ring system with substituents R^4 , R^5 , and R^6 on the benzene ring. The imidazole ring is connected at the 2-position to a carbon atom, which is also bonded to R^{13} and a piperazine ring. The piperazine ring has a wavy line on one nitrogen and R^{12} on the other.
- 3. A benzoxazole ring system with substituents R^4 , R^5 , and R^6 on the benzene ring. The oxazole ring is connected at the 2-position to a carbon atom, which is also bonded to R^{13} and a piperazine ring. The piperazine ring has a wavy line on one nitrogen and R^{12} on the other.
- 4. A benzene ring with substituents R^4 , R^5 , and R^6 at the 1, 2, and 3 positions respectively. The ring is connected at the 4-position to a carbon atom, which is also bonded to R^{13} and a piperazine ring. The piperazine ring has a wavy line on one nitrogen and R^{12} on the other.
- 5. A benzimidazole ring system with substituents R^4 , R^5 , and R^6 on the benzene ring. The imidazole ring is connected at the 2-position to a carbon atom, which is also bonded to R^{13} and a piperazine ring. The piperazine ring has a wavy line on one nitrogen and R^{12} on the other.
- 6. A benzoxazole ring system with substituents R^4 , R^5 , and R^6 on the benzene ring. The oxazole ring is connected at the 2-position to a carbon atom, which is also bonded to R^{13} and a piperazine ring. The piperazine ring has a wavy line on one nitrogen and R^{12} on the other.

Aは、N又はC（H）であり；

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

R⁴ は、H、ハロゲン、-OR⁷、C₁~₆アルキル

R⁵は、H、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₁~₆ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R⁷は、H、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₂~₉ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀アリール又はC₁~₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂~₉ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀アリール又はC₁~₉ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で選択的に置換され；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又はC₁~₆アルキルであり；

R¹³ は、H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R¹⁵ は、H又はC₁~₆アルキルであり；

R¹⁷ は、H 又は C₁~₆ アルキルであり；

R^{18} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

v は、0 又は 1 であり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

p は、0、1 又は 2 であり；及び

q は、0、1 又は 2 である）

の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0064】

別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。

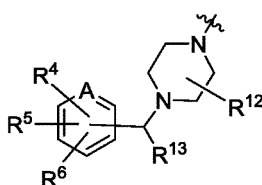
【0065】

別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である) である。

【0066】

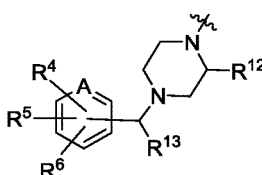
別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、

【化37】

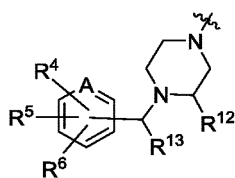


である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^2 は、

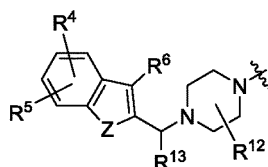
【化38】



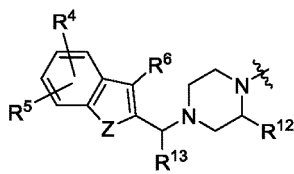
である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^2 は、
【化 3 9】



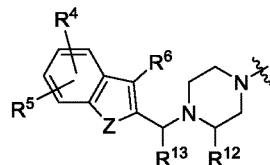
である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、Aは、Nである）で
ある。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、Aは、C（H）である）である
。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^2 は、
【化 4 0】



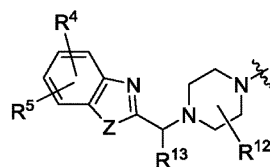
である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^2 は、
【化 4 1】



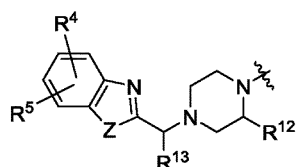
である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^2 は、
【化 4 2】



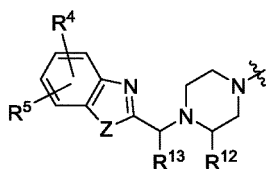
である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^2 は、
【化 4 3】



である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^2 は、
【化 4 4】



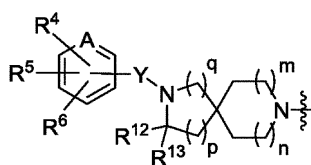
である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、
【化45】



である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、 $-S-$ である)
10
)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、 $-O-$ である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、 $-N(R^8)-$ である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、 $-N(H)-$ である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、 $-N(CH_3)-$ である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、Hであり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、Hであり、 R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、Hであり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。

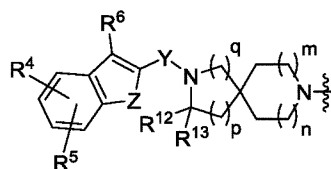
【0067】

別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、
【化46】

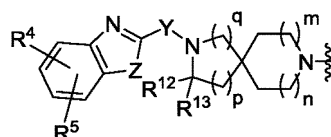


である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Aは、Nである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Aは、C(H)である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、

【化47】



である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、 R^2 は、
【化48】



10

20

30

40

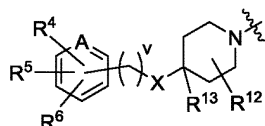
50

である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、-S-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、-O-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、-N(R⁸)-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、-N(H)-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Zは、-N(CH₃)-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Yは、-CH₂-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、Yは、-C(O)-である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、1である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、0であり、nは、1であり、qは、2であり、及びpは、1である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、0であり、及びpは、2である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、0である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、mは、0であり、nは、0であり、qは、2であり、及びpは、1である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hであり、R¹³は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、C₁~6アルキルであり、R¹³は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、-CH₃であり、R¹³は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hであり、R¹³は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hであり、R¹³は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、C₁~6アルキルであり、R¹³は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、-CH₃であり、R¹³は、-CH₃である)である。

【0068】

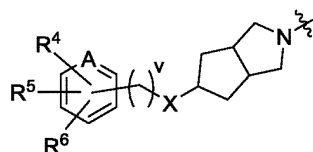
別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R⁸は、

【化49】



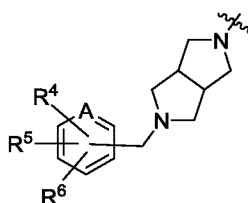
である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Fである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hであり、R¹³は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、C₁~6アルキルであり、R¹³は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、-CH₃であり、R¹³は、Hである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hであり、R¹³は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式中、R¹²は、Hであり、R¹³は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I')の化合物(式

中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、 R^2 は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、 R^2 は、



である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-O-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-N(R^6)-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-N(H)-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-N(CH_3)-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-CH_2N(H)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Xは、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Aは、Nである）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、Aは、C(H)である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、vは、0である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、vは、1である）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物（式中、 R^2 は、

【化51】



である）である。

【0069】

別の実施形態において、式（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I'）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に

許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで置換される）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、 $-Cl$ 又は $-CF_3$ で置換される）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（ I' ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

20

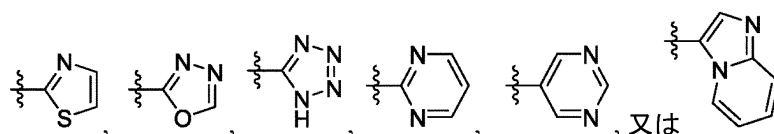
30

40

50

[illegible]

【化 5 3】



【 0 0 7 0 】

【 0 0 7 1 】

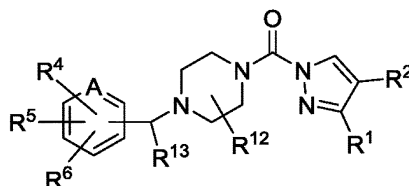
別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^6 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I') の化合物 (式中、 R^6 は、ハロゲンである) である。別の実施

形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^6 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^6 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^6 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物（式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である）である。

【0072】

別の実施形態において、式（Ⅰa）：

【化54】



式 (Ia)

（式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；

Aは、N又はC(H)であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $-OH$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；及び

R^{17} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルである）

の構造を有する式（Ⅰ）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0073】

別の実施形態において、式（Ⅰ）の化合物（式中、 R^3 は、

10

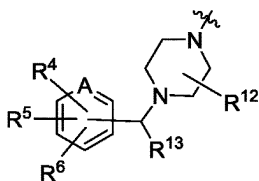
20

30

40

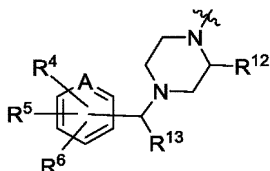
50

【化 5 5】



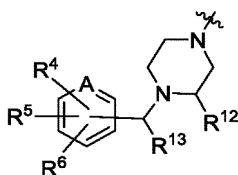
である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

【化 5 6】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物 (式中、 R^3 は、

【化 5 7】



である)である。

【0074】

別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。

【0075】

別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である

)である。

【0076】

別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、Fである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{13} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。

【0077】

別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、Aは、C(H)である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物(式中、Aは、Nである)である。

【0078】

別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの

R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

10

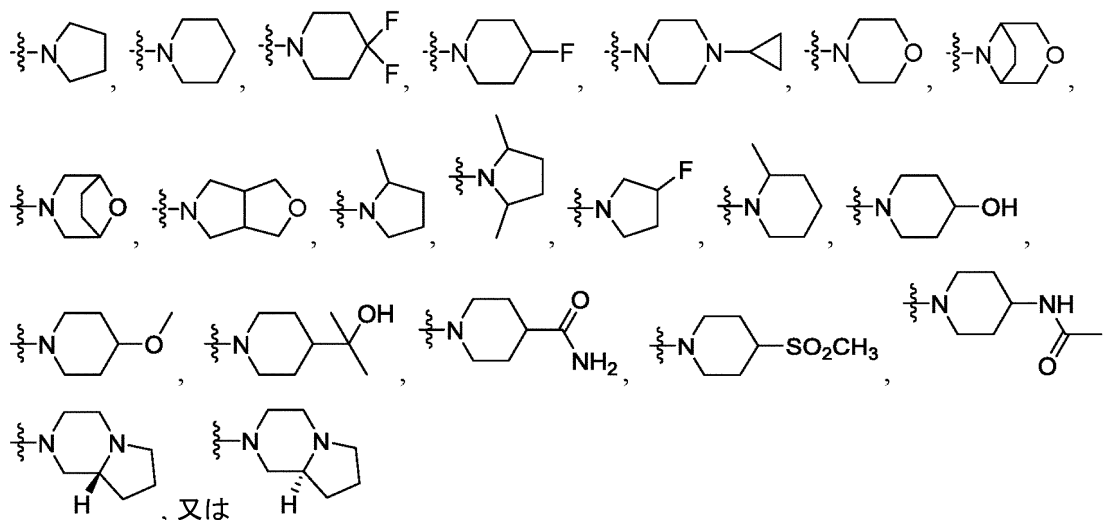
20

30

40

50

【化 5 8】

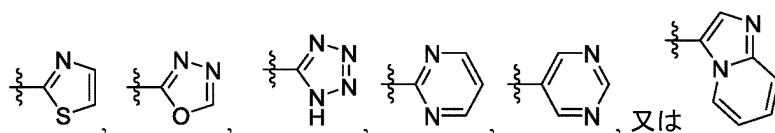


10

である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

20

【化 5 9】



30

である）である。

【0079】

別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である）である。

40

【0080】

別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^6 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物（式中、 R^6 は、ハロゲンである）である。別の

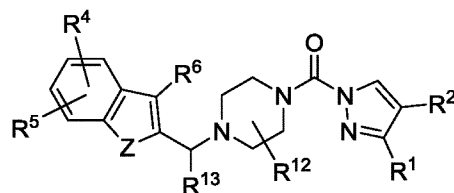
50

実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である) である。

【0081】

別の実施形態において、式 (I b) :

【化60】



式 (Ib)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

Z は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- OH 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{17} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；及び

R^{18} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルである)

の構造を有する式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0082】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^3 は、

10

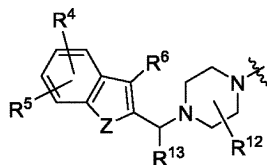
20

30

40

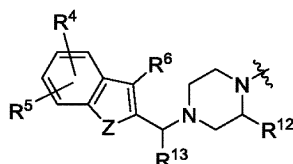
50

【化 6 1】



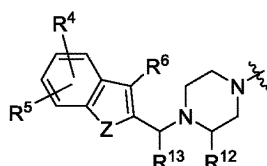
である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^3 は、

【化 6 2】



である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^3 は、

【化 6 3】



である)である。

【0083】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、H である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、H である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である)である。

【0084】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、H である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である)である。

【0085】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、F である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、H であり、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、H であり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、H であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。

10

【0086】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、Z は、 $-S-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、Z は、 $-O-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、Z は、 $-N(R^{18})-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、Z は、 $-N(H)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、Z は、 $-N(CH_3)-$ である) である。

20

【0087】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変

30

40

50

異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで置換される）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

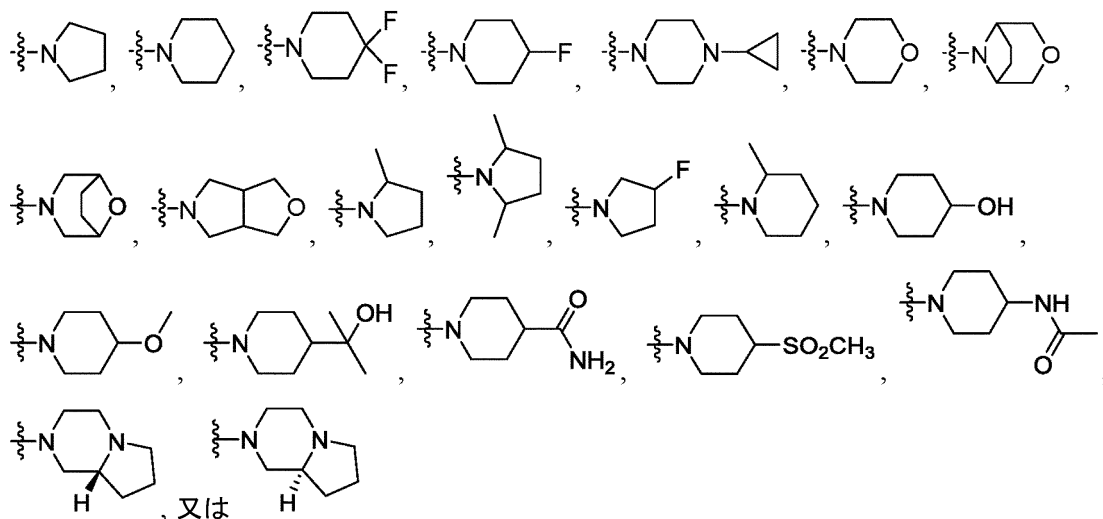
20

30

40

50

【化 6 4】

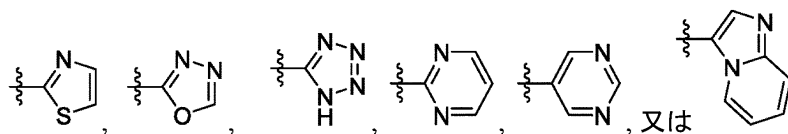


10

である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

20

【化 6 5】



30

である）である。

【0088】

別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である）である。

40

【0089】

別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^6 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物（式中、 R^6 は、ハロゲンである）である。別の

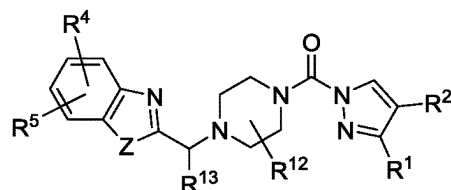
50

実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である) である。

【0090】

別の実施形態において、式 (I c) :

【化66】



式 (Ic)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

Z は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

R^4 は、 H 、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^7 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、 H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、 H 、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{17} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；及び

R^{18} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルである)

の構造を有する式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0091】

別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^3 は、

10

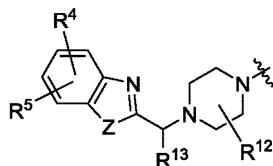
20

30

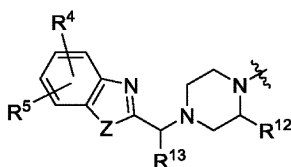
40

50

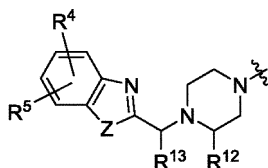
【化 6 7】



である)である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^3 は、
【化 6 8】



である)である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^3 は、
【化 6 9】



である)である。

【0092】

別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。

【0093】

別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I c) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である

)である。

【0094】

別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、Fである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、Hであり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。

【0095】

別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、Zは、 $-S-$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、Zは、 $-O-$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、Zは、 $-N(R^{18})-$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、Zは、 $-N(H)-$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物(式中、Zは、 $-N(CH_3)-$ である)である。

【0096】

別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であ

る)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、 $-Cl$ 又は $-CF_3$ で置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

10

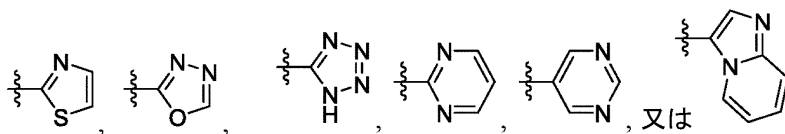
20

30

40

50

【化 7 1】

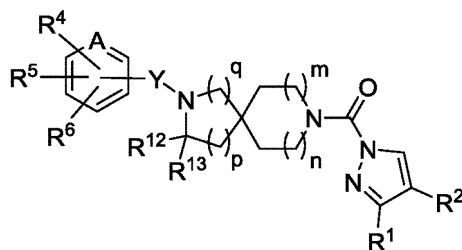


【 0 0 9 7 】

【 0 0 9 8 】

別の実施形態において、式 (I d) :

【化 7 2】



式 (Id)

10

(式中、

 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり； R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；

A は、N 又は C (H) であり；

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

20

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

 R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H 及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

30

 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり； R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり； R^{13} は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

 R^{15} は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

40

 R^{17} は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

p は、0、1 又は 2 であり；及び

q は、0、1 又は 2 である)

の構造を有する式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0099】

別の実施形態において、式 (Id) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (Id) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR$

50

別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、1である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、mは、0であり、nは、1であり、qは、2であり、及びpは、1である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、0であり、及びpは、2である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、0である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、mは、0であり、nは、0であり、qは、2であり、及びpは、1である) である。

【0105】

別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I d) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は

10

20

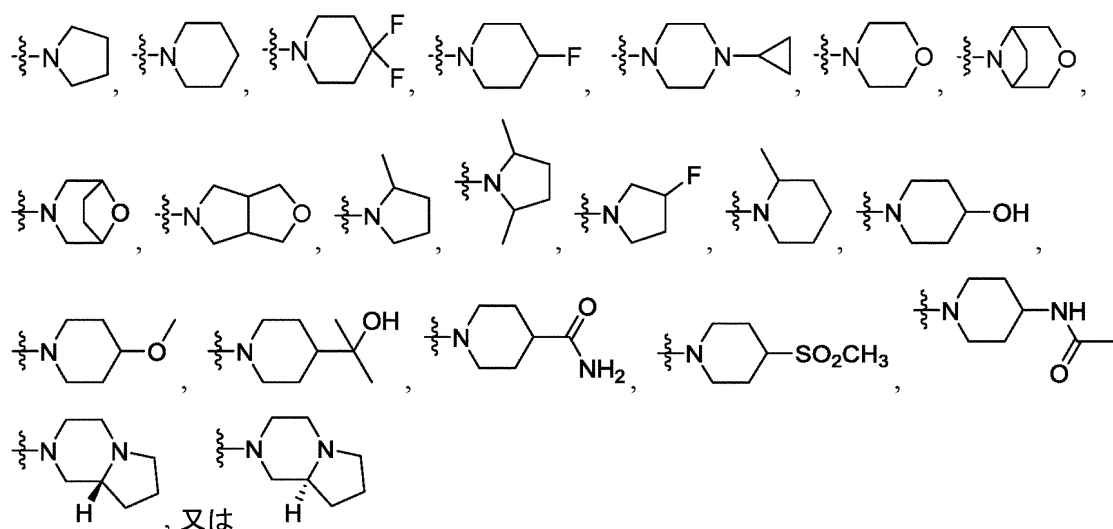
30

40

50

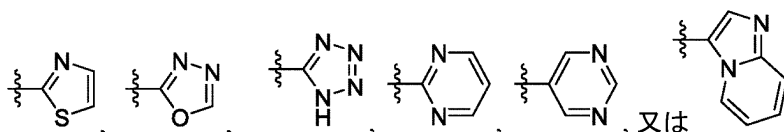
2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

【化73】



である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$

ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、
【化74】



10

である)である。

【0106】

別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である)である。

20

【0107】

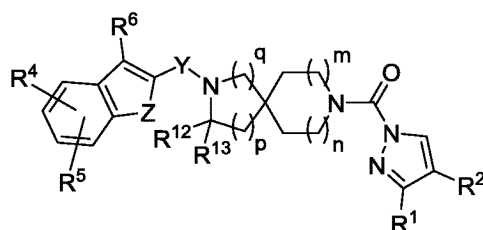
別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^6 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^6 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^6 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^6 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^6 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物(式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である)である。

30

【0108】

別の実施形態において、式(I e)：

【化75】



40

式(Ie)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

50

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{17} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{18} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

n は、0又は1であり；

m は、0又は1であり；

p は、0、1又は2であり；及び

q は、0、1又は2である）

の構造を有する式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0109】

別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、Hである)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(Ie)の化合物(式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である)である。

【0110】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である) である。

【0111】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、F である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、H であり、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、H であり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、H であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、H である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。

【0112】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Y は、 $-CH_2-$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Y は、 $-C(O)-$ である) である。

【0113】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Z は、 $-S-$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Z は、 $-O-$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Z は、 $-N(R^{18})-$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Z は、 $-N(H)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物 (式中、Z は、 $-N(CH_3)-$ である) である。

【0114】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、m は、1 であり、n は、1 であり、q は、1 であり、及び p は、1 である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、m は、0 であり、n は、1 であり、q は、2 であり、及び p は、1 である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、m は、1 であり、n は、1 であり、q は、0 であり、及び p は、2 である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、m は、1 であり、n は、1 であり、q は、1 であり、及び p は、0 である) である。別の実施形態において、

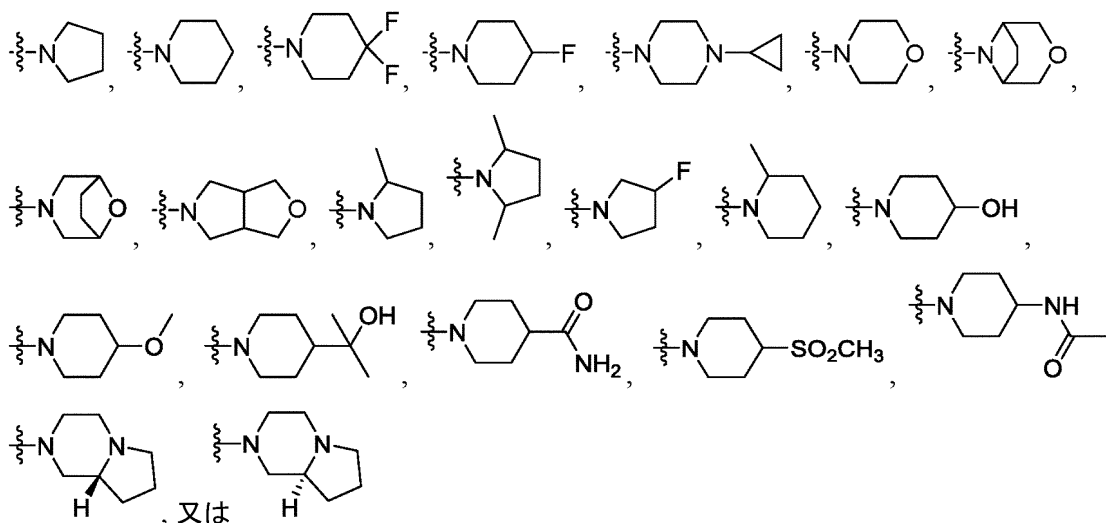
式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、mは、0であり、nは、0であり、qは、2であり、及びpは、1である) である。

【0115】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩

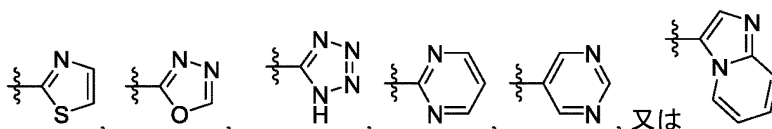
(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、 $-Cl$ 又は $-CF_3$ で置換される)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

【化76】



である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_1\sim 9$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

【化77】



である)である。

【0116】

別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である)である。

10

【0117】

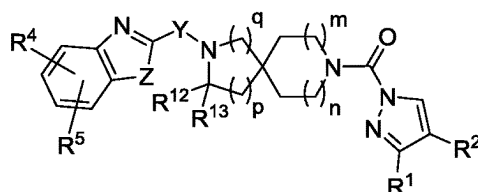
別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^6 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^6 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^6 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^6 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^6 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物(式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である)である。

20

【0118】

別の実施形態において、式(I f)：

【化78】



30

式(If)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり；

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{18})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

40

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^7 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

50

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{17} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{18} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

p は、0、1 又は 2 であり；及び

q は、0、1 又は 2 である）

の構造を有する式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0119】

別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、H である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、H である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、H であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である）である。

【0120】

別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、H である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である）である。

【0121】

別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^{12} は、H である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^{12} は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^{12} は、F である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）であ

10

20

30

40

50

る。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{13} は、 H である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 H であり、 R^{13} は、 H である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 H であり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 H であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 H である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 H である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、 R^{13} は、 $-CH_3$ である) である。

【0122】

別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Y は、 $-CH_2-$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Y は、 $-C(O)-$ である) である。

【0123】

別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Z は、 $-S-$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Z は、 $-O-$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Z は、 $-N(R^{18})-$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Z は、 $-N(H)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 Z は、 $-N(CH_3)-$ である) である。

【0124】

別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 m は、1 であり、 n は、1 であり、 q は、1 であり、及び p は、1 である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 m は、0 であり、 n は、1 であり、 q は、2 であり、及び p は、1 である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 m は、1 であり、 n は、1 であり、 q は、0 であり、及び p は、2 である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 m は、1 であり、 n は、1 であり、 q は、1 であり、及び p は、0 である) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 m は、0 であり、 n は、0 であり、 q は、2 であり、及び p は、1 である) である。

【0125】

別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8$ 、 R^9 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1 つ又は 2 つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化

10

20

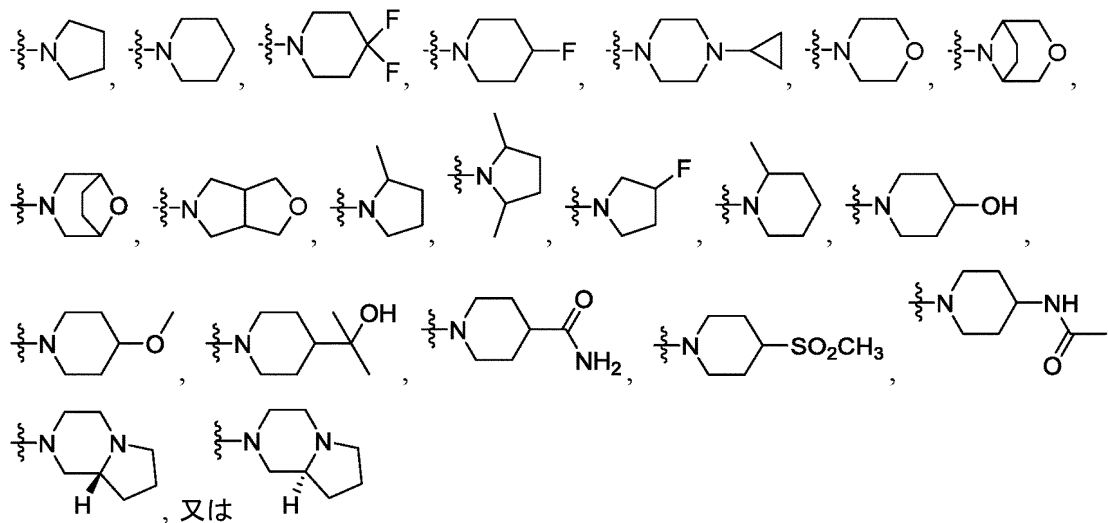
30

40

50

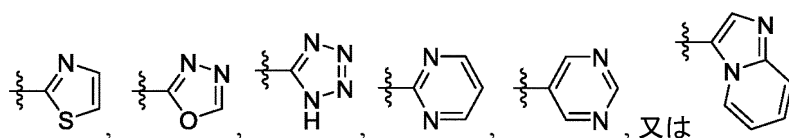
合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化79】



である）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化80】



である）である。

【0126】

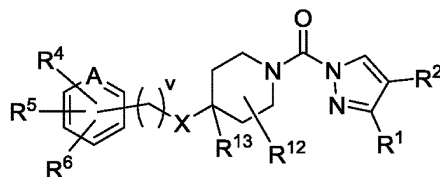
別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物（式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形

態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシである) である。別の実施形態において、式 (I f) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である) である。

【0127】

別の実施形態において、式 (I g) :

【化81】



式 (Ig)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

A は、N 又は C (H) であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^{16})-$ 又は $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{13} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；及び

v は、0 又は 1 である)

の構造を有する式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0128】

る。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、X は、 $-N(H)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、X は、 $-N(CH_3)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、X は、 $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、X は、 $-CH_2N(H)CH_2-$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、X は、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ である) である。

【0133】

別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、v は、0 である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、v は、1 である) である。

【0134】

別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1 つ又は 2 つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1 つ又は 2 つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1 つ又は 2 つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1 つ又は 2 つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置

10

20

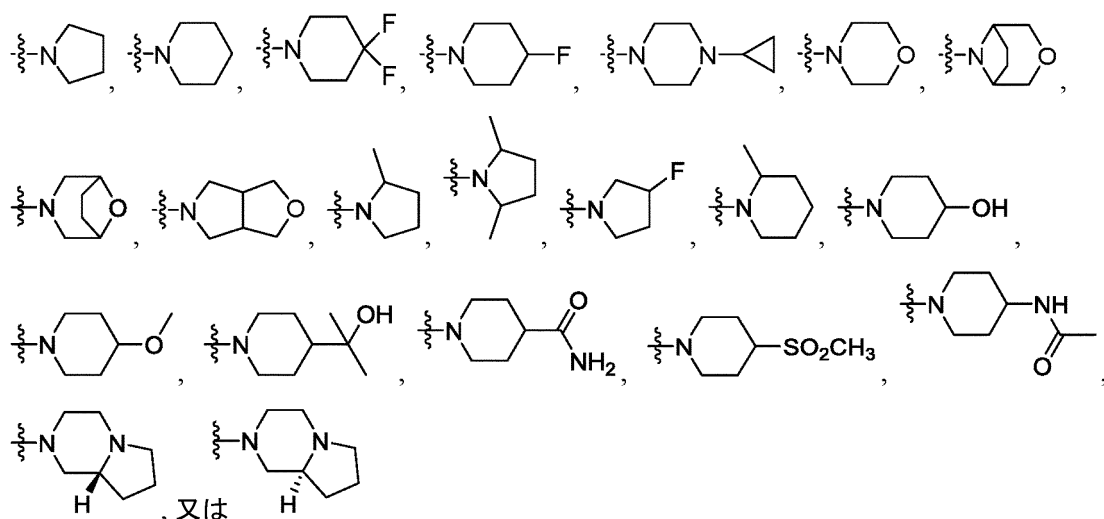
30

40

50

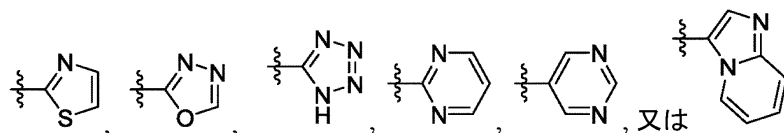
換される)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、 $-Cl$ 又は $-CF_3$ で置換される)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

【化82】



である)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

【化 8 3】



である)である。

【0135】

別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、Hである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である) である。

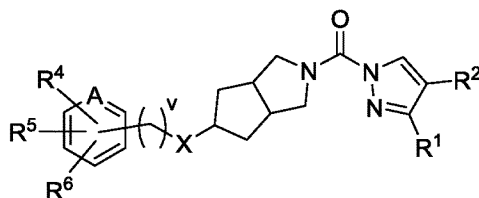
【0136】

別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^6 は、Hである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^6 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^6 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I g) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である) である。

【0137】

別の実施形態において、式 (I h) :

【化 8 4】



式 (Ih)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり；

A は、N又はC(H)であり；

X は、 $-O-$ 、 $-N(R^{16})-$ 又は $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1つ又は2つ

の R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；及び

v は、0又は1である）

の構造を有する式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0138】

別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、Hである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、Hである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である) である。

【0139】

別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、Hである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物 (式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である) である。

【0140】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、A は、N である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、A は、C (H) である) である。

【0141】

別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-O-$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-N(R^{16})-$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-N(H)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-N(CH_3)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-CH_2N(H)CH_2-$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、X は、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ である) である。

10

【0142】

別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、v は、0 である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物 (式中、v は、1 である) である。

【0143】

別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I h) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は

20

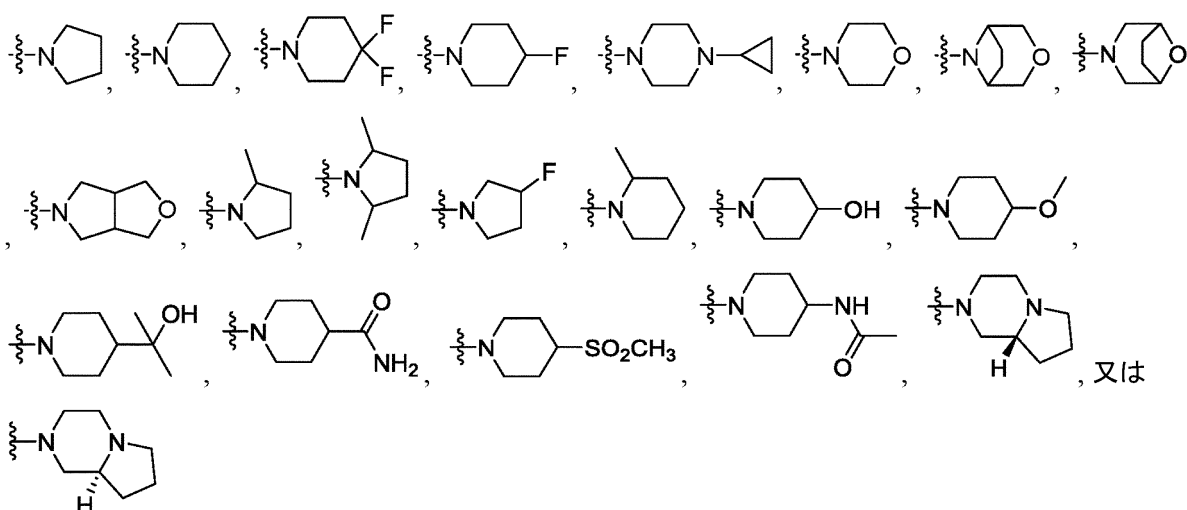
30

40

50

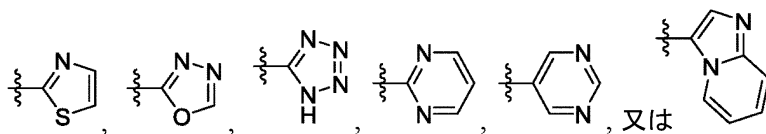
2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで置換される)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

【化85】



である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$

ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、
【化86】



10

である)である。

【0144】

別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である)である。

20

【0145】

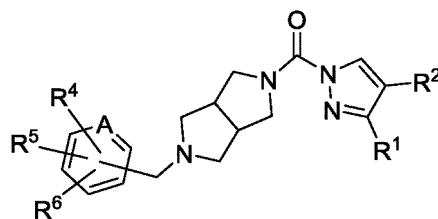
別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^6 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^6 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^6 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^6 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^6 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I h)の化合物(式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である)である。

30

【0146】

別の実施形態において、式(I i)：

【化87】



式(Ii)

40

(式中、

R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ 又は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり；

Aは、N又はC(H)であり；

50

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $-OH$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^{17})C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；及び

R^{17} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルである）

の構造を有する式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩である。

【0147】

別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)OR^{15}$ であり、 R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、Hであり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^{11} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ であり、 R^{10} は、 $-CH_3$ であり、 R^{11} は、 $-CH_3$ である）である。

【0148】

別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物（式中、 R^2 は、 $-CF_3$ である

)である。

【0149】

別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、A は、N である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、A は、C (H) である) である。

【0150】

別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルで任意選択的に置換される) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、非置換である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物又はその溶

10

20

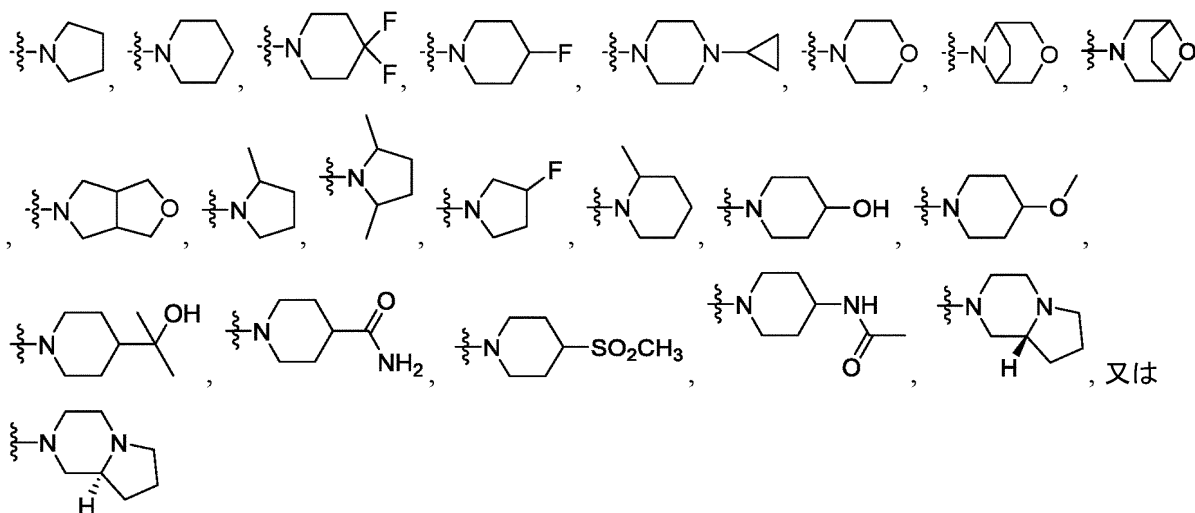
30

40

50

媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、 R^7 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ ハロアルキルで置換される）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルであり、ここで、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリジジニル又はピラジニルは、 $-Cl$ 又は $-CF_3$ で置換される）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化88】



である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

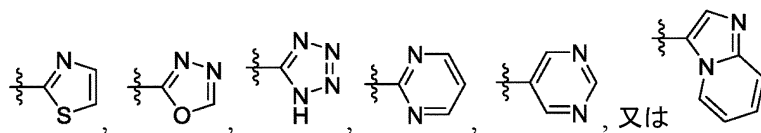
20

30

40

50

【化 8 9】



である)である。

【0151】

別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、Hである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である) である。

【0152】

別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^6 は、Hである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^6 は、ハロゲンである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-Cl$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^6 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I i) の化合物 (式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である) である。

【0153】

本明細書において提供されるさらなる実施形態は、上に記載される特定の実施形態の 1 つ以上の組合せを含む。

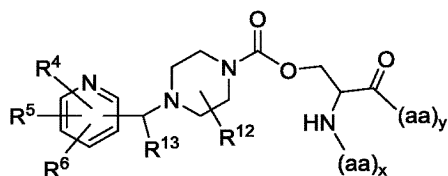
【0154】

ある実施形態において、本明細書に開示される化合物は、実施例 1 ~ 456 から選択される。

【0155】

別の実施形態において、構造：

【化 9 0】



を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 及び R^{13} は、本明細書に記載される式 (I a) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。別の実施形態において、構造：

10

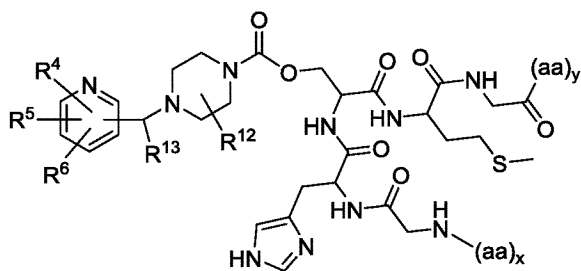
20

30

40

50

【化 9 1】



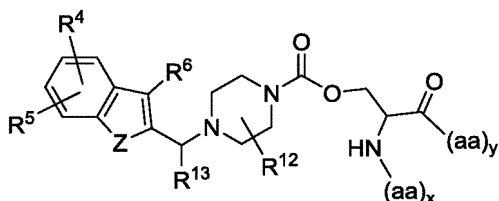
10

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 及び R^{13} は、本明細書に記載される式（I a）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（ aa ）である。

【0156】

別の実施形態において、構造：

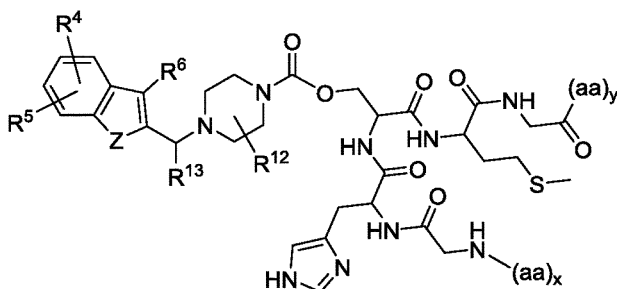
【化 9 2】



20

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 及び Z は、本明細書に記載される式（I b）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（ aa ）である。別の実施形態において、構造：

【化 9 3】



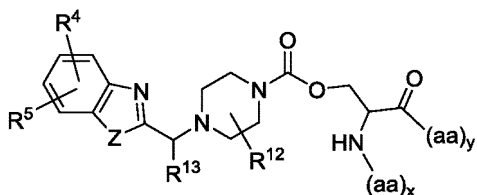
30

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 及び Z は、本明細書に記載される式（I b）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（ aa ）である。

【0157】

別の実施形態において、構造：

【化 9 4】



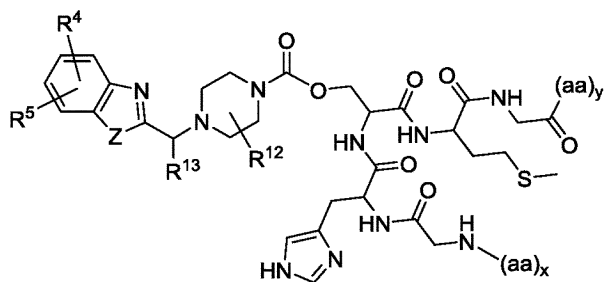
40

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 及び Z は、本明細書に記載され

50

る式 (I c) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。
別の実施形態において、構造：

【化 9 5】



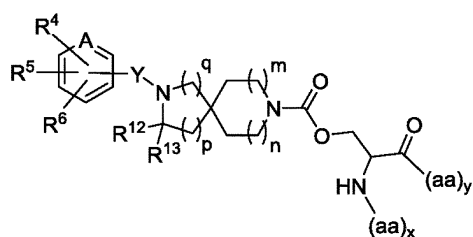
10

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 及び Z は、本明細書に記載される式 (I c) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。

【0158】

別の実施形態において、構造：

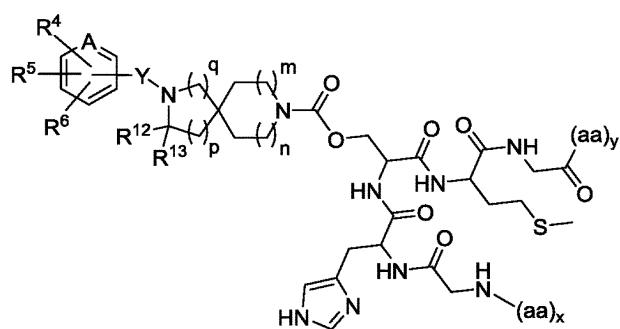
【化 9 6】



20

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 A 、 Y 、 m 、 n 、 p 及び q は、本明細書に記載される式 (I d) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。別の実施形態において、構造：

【化 9 7】



30

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 A 、 Y 、 m 、 n 、 p 及び q は、本明細書に記載される式 (I d) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。

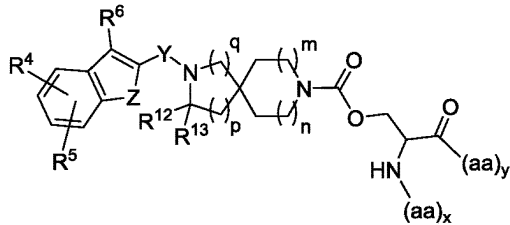
【0159】

別の実施形態において、構造：

40

50

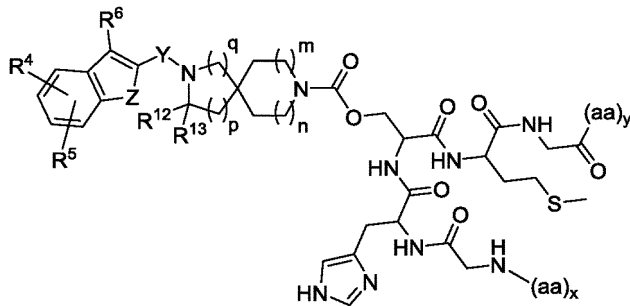
【化 9 8】



を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 p 及び q は、本明細書に記載される式 (I e) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。別の実施形態において、構造：

10

【化 9 9】



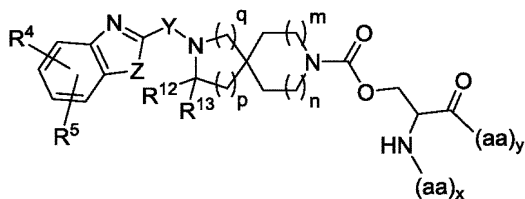
20

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 p 及び q は、本明細書に記載される式 (I e) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。

【0160】

別の実施形態において、構造：

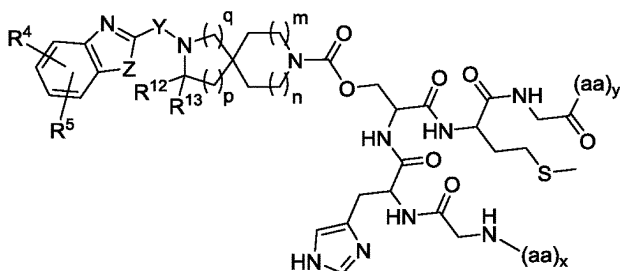
【化 100】



30

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 p 及び q は、本明細書に記載される式 (I f) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。別の実施形態において、構造：

【化 101】



40

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 p 及び q は

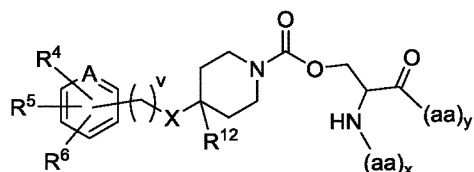
50

、本明細書に記載される式（I f）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（aa）である。

【0161】

別の実施形態において、構造：

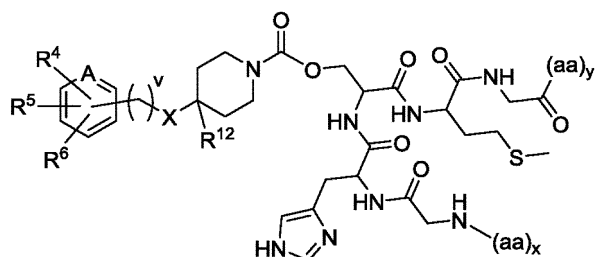
【化102】



10

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 A 、 X 及び v は、本明細書に記載される式（I g）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（aa）である。別の実施形態において、構造：

【化103】



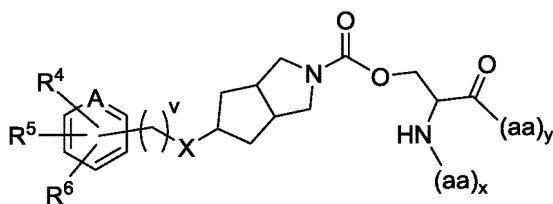
20

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 A 、 X 及び v は、本明細書に記載される式（I g）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（aa）である。

【0162】

別の実施形態において、構造：

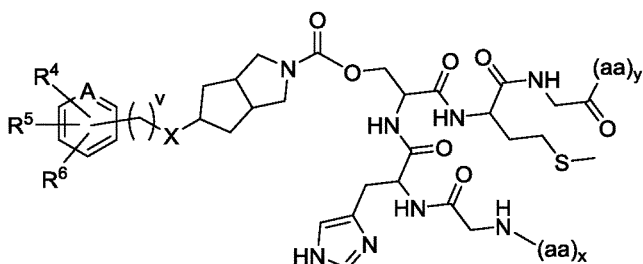
【化104】



30

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 X 及び v は、本明細書に記載される式（I h）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（aa）である。別の実施形態において、構造：

【化105】



40

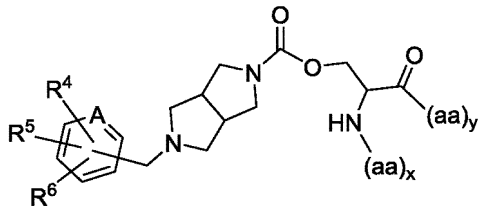
50

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 X 及び v は、本明細書に記載される式(I h)と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸(aa)である。

【0163】

別の実施形態において、構造：

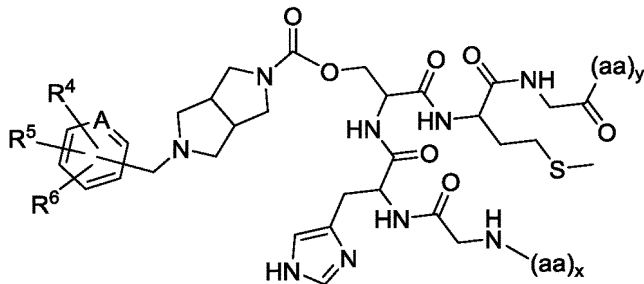
【化106】



10

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、本明細書に記載される式(I i)と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸(aa)である。別の実施形態において、構造：

【化107】



20

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、本明細書に記載される式(I i)と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸(aa)である。

【0164】

式(I)、(I')、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)又は(I i)の構造を有するモノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)の阻害剤が本明細書に記載される。一実施形態において、MAGLの阻害剤は、MAGLの共有結合阻害剤であり、すなわち、式(I)、(I')、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)又は(I i)の化合物は、MAGLのセリン残基と反応して、式(I)、(I')、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)又は(I i)の残留基を含む修飾セリン残基を形成し；このような実施形態において、式(I)、(I')、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)又は(I i)の脱離基が式(I)、(I')、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)又は(I i)の化合物から除去される。さらなる実施形態において、MAGLの共有結合阻害剤は、MAGLのセリン残基と不可逆的に反応して、修飾セリン残基を形成する。

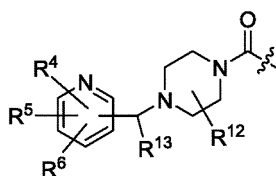
30

40

【0165】

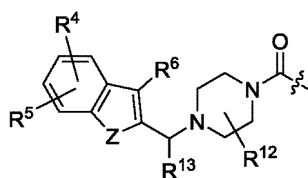
式(I a)の化合物の残留基部分は、

【化108】

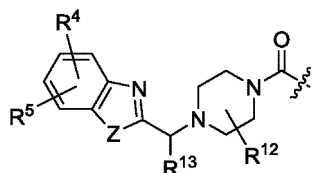


50

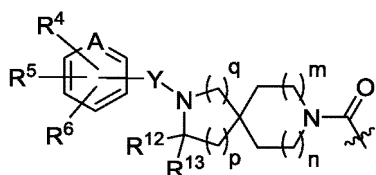
である。式（I b）の化合物の残留基部分は、
【化 1 0 9】



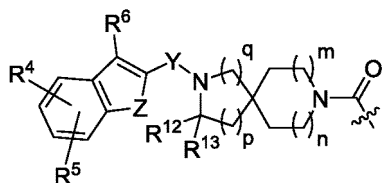
である。式（I c）の化合物の残留基部分は、
【化 1 1 0】



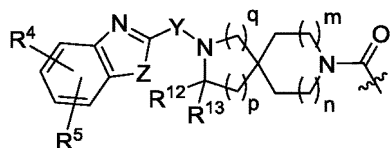
である。式（I d）の化合物の残留基部分は、
【化 1 1 1】



である。式（I e）の化合物の残留基部分は、
【化 1 1 2】



である。式（I f）の化合物の残留基部分は、
【化 1 1 3】



である。式（I g）の化合物の残留基部分は、

10

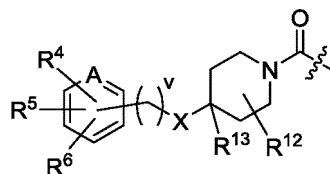
20

30

40

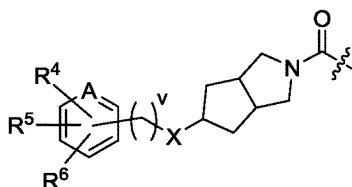
50

【化 1 1 4】



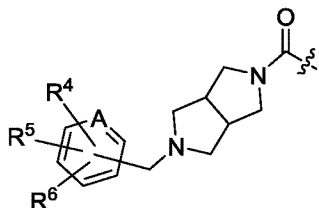
である。式 (I h) の化合物の残留基部分は、

【化 1 1 5】



である。式 (I i) の化合物の残留基部分は、

【化 1 1 6】

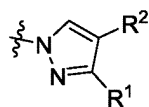


である。

【0 1 6 6】

式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih) 又は (Ii) の化合物の脱離基部分は、

【化 1 1 7】



である。

【0 1 6 7】

化合物の調製

本明細書に記載される反応に使用される化合物は、市販の化学物質及び／又は化学文献に記載される化合物から出発して、有機合成技術に従って作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI (Sigma Chemical及びFlukaを含む))、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chem

10

20

30

40

50

icals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Matrix Scientific (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 及び WuXi (Shanghai, China) を含む標準的な商業的供給源から入手される。

【0168】

本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応剤の合成を詳述するか、又は調製について記載する論文を参照する好適な参考文献及び論文は、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations”, 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992 を含む。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応剤の合成を詳述するか、又は調製について記載する論文を参照するさらなる好適な参考文献及び論文は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffmann, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., “Intermediate Organi

10

20

30

40

50

c Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 及び “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes を含む。

【0169】

特定の及び類似の反応剤は、ほとんどの公立図書館及び大学図書館並びにオンラインデータベース（米国化学会（American Chemical Society）、Washington, D. C.）で入手可能である、米国化学会（American Chemical Society）の Chemical Abstract Service によって調製される公知の化学物質の索引によっても特定される。公知であるがカタログで市販されていない化学物質は、カスタム化学物質合成業者によって任意選択的に調製され、ここで、標準的な化学物質供給業者（例えば、上に挙げられるもの）の多くがカスタム合成サービスを提供する。本明細書に記載される化合物の薬学的な塩の調製及び選択のための参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 である。

【0170】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

異性体

さらに、ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、全てのシス、トランス、シン、アンチ、反対側（E）及び同じ側（Z）の異性体並びにそれらの対応する混合物を含む。ある場合には、化合物は、互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式中の全ての可能な互変異性体を含む。ある場合には、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心は、R 配置又は S 配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、全てのジアステレオマー、鏡像異性体及びエピマー形態並びにそれらの対応する混合物を含む。本明細書において提供される化合物及び方法のさらなる実施形態において、単一の調製工程、組合せ又は相互変換から得られる鏡像異性体及び／又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載される用途に有用である。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ラセミ混合物のキラルクロマトグラフ分離により、光学的に純粋な鏡像異性体として調製される。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて、ジアステレオマー化合物の対を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な鏡像異性体を回収することにより、それらの個々の立体異性体として調製される。ある実施形態において、分離可能な錯体が好ましい（例えば、結晶性ジアステレオマー塩）。ある実施形態において、ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これらの相違を利用することによって分離される。ある実施形態において、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィー又は好ましくは溶解度の差に基づく分離／分割技術によって分離される。ある実施形態において、次に、光学的に純粋な鏡像異性体は、分割剤とともに、ラセミ化をもたらさない任意の実用的手段によって回収される。

【0171】

標識化合物

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、それらの同位体標識形態で存在する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識化

10

20

30

40

50

化合物を投与することにより、疾病を治療する方法を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物のような同位体標識化合物を投与することにより、疾病を治療する方法を含む。したがって、ある実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されていることを除いて、本明細書に記載されるものと同じである同位体標識化合物を含む。本明細書に記載される化合物に組み込まれる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩化物の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl が挙げられる。上記の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む、本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体は、本発明の範囲内である。いくつかの同位体標識化合物、例えば ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び／又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム、すなわち ^3H 及び炭素-14、すなわち ^{14}C 、同位体は、調製及び検出の容易さのために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの重い同位体での置換により、より高い代謝的安定性、例えば増加した生体内半減期又は減少した必要投与量に起因するいくつかの治療上の利点を得られる。ある実施形態において、同位体標識化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体が任意の好適な方法によって調製される。

10

【0172】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、発色団又は蛍光部分、生物発光標識又は化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない他の手段によって標識される。

20

【0173】

薬学的に許容できる塩

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、それらの薬学的に許容できる塩として存在する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、このような薬学的に許容できる塩を投与することにより、疾病を治療する方法を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物のような薬学的に許容できる塩を投与することにより、疾病を治療する方法を含む。

【0174】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性又は塩基性基を有し、したがっていくつかの無機又は有機塩基及び無機及び有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容できる塩を形成する。ある実施形態において、これらの塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な単離及び精製中、又は遊離形態の精製された化合物を好適な酸若しくは塩基と別々に反応させ、このように形成される塩を単離することにより、その場で調製される。

30

【0175】

溶媒和物

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、溶媒和物として存在する。ある実施形態において、このような溶媒和物を投与することにより、疾病を治療する方法である。医薬組成物のような溶媒和物を投与することにより、疾病を治療する方法が本明細書にさらに記載される。

40

【0176】

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、ある実施形態において、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒による結晶化のプロセス中に形成される。溶媒が水である場合、水和物が形成されるか、又は溶媒がアルコールである場合、アルコールが形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に好都合に調製又は形成される。単なる例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン又は MeOH を含むが、これらに限定されない有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶化によって好都合に

50

調製される。さらに、本明細書において提供される化合物は、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在する。一般に、溶媒和形態は、本明細書において提供される化合物及び方法の趣旨では非溶媒和形態と均等と見なされる。

【0177】

プロドラッグ

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグ形態で存在する。このようなプロドラッグを投与することにより、疾病を治療する方法も本明細書に記載される。医薬組成物のようなプロドラッグを投与することにより、疾病を治療する方法が本明細書にさらに記載される。

【0178】

ある実施形態において、プロドラッグは、アミノ酸残基又は2つ以上（例えば、2つ、3つ又は4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミド又はエステル結合を介して、本明細書に記載される化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基に共有結合された化合物を含む。アミノ酸残基は、限定はされないが、20の天然アミノ酸を含み、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン、イソデスモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、β-アラニン、γ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンも含む。他の実施形態において、プロドラッグは、核酸残基又は2つ以上（例えば、2つ、3つ又は4つ）の核酸残基のオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される化合物に共有結合された化合物を含む。

【0179】

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容できるプロドラッグとしては、限定はされないが、エステル、カーボネート、チオカーボネート、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、金属塩及びスルホン酸エステルも挙げられる。ある実施形態において、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシ又はカルボン酸基を有する化合物は、プロドラッグに転化される。例えば、遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化される。ある場合には、これらのプロドラッグ部分の全ては、エーテル、アミン及びカルボン酸官能基を含むが、これらに限定されない基を組み込む。

【0180】

ヒドロキシプロドラッグとしては、Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115に概説されるように、限定はされないが、アシルオキシアルキル（例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル）エステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、硫酸エステル及びジスルフィド含有エステル；エーテル、アミド、カルバメート、ヘミスクシネート、ジメチルアミノアセテート及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルなどのエステルが挙げられる。

【0181】

アミン誘導プロドラッグとしては、限定はされないが、以下の基及びこれらの基の組合せ：

10

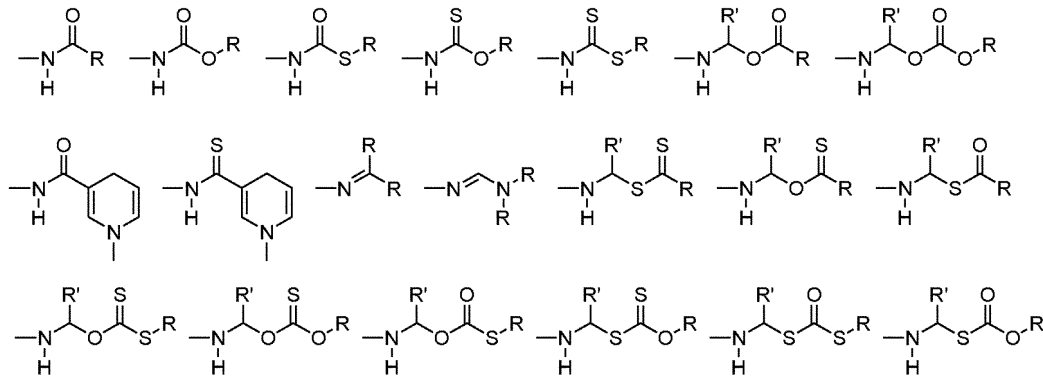
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

並びにスルホンアミド及びホスホンアミドが挙げられる。

【0 1 8 2】

ある場合には、任意の芳香環部分における部位が様々な代謝反応の影響を受けやすいため、芳香環構造における適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を低減するか、最小限に抑えるか又は排除する。

【0 1 8 3】

医薬組成物

特定の実施形態において、本明細書に記載される式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih) 又は (Ii) の化合物は、純粋な化学物質として投与される。ある実施形態において、本明細書に記載される式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih) 又は (Ii) の化合物は、選択された投与経路及び例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されるような標準的な薬務に基づいて選択される、薬学的に好適な若しくは許容できる担体 (本明細書において、薬学的に好適な (若しくは許容できる) 賦形剤、生理学的に好適な (若しくは許容できる) 賦形剤又は生理学的に好適な (若しくは許容できる) 担体とも呼ばれる) と組み合わせられる。

20

30

【0 1 8 4】

したがって、本明細書に記載される式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih) 又は (Ii) の少なくとも 1 つの化合物又はその立体異性体、薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物若しくは N-オキシドを 1 つ以上の薬学的に許容できる担体と一緒に含む医薬組成物が本明細書において提供される。担体 (又は賦形剤) は、担体が、組成物の他の成分と適合性があり、組成物のレシピエント (すなわち対象) に有害でない場合、許容できるか又は好適である。

【0 1 8 5】

一実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (Ia) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (Ib) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (Id) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (Ie) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (If) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (Ig) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬

40

50

学的に許容できる賦形剤及び式 (I h) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I i) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。

【0186】

別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I a) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I b) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I c) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I d) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I e) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I f) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I g) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I h) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式 (I i) の化合物又はその薬学的に許容できる塩から本質的になる医薬組成物を提供する。

【0187】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式 (I)、(I')、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h) 又は (I i) の化合物は、例えば、合成方法の工程の1つ以上で生成される汚染性の中間体又は副産物などの他の有機小分子を約5%未満、又は約1%未満、又は約0.1%未満含有する点で実質的に純粋である。

【0188】

これらの製剤としては、経口、直腸、局所、口腔、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内若しくは静脈内）、腔内、眼内又はエアロゾル投与に好適なものが挙げられるが、任意の所与の場合の最も好適な投与形態は、治療される病態の程度及び重症度並びに使用される特定の化合物の性質に応じて決まる。例えば、開示される組成物は、単位用量として製剤化され、且つ／又は経口若しくは皮下投与用に製剤化される。

【0189】

例示的な医薬組成物は、外部、腸内又は非経口適用に好適な有機若しくは無機担体又は賦形剤との混合物中において、有効成分として開示される化合物の1つ以上を含む、例えば固体、半固体又は液体形態の医薬品製剤の形態で使用される。ある実施形態において、有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐剤、溶液、エマルション、懸濁液及び使用に好適な任意の他の形態のための通常の高毒性の薬学的に許容できる担体と配合される。有効な目的化合物は、疾病の過程又は病態に所望の効果をもたらすのに十分な量で医薬組成物に含まれる。

【0190】

錠剤などの固体組成物を調製するためのある実施形態において、主な有効成分は、医薬担体、例えばトウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はガムなどの従来の錠剤化成分及び他の医薬品希釈剤、例えば水と混合されて、開示される化合物又はその高毒性の薬学的に許容できる塩の均一な混合物を含有する固体製剤化前組成物が形成される。これらの製剤化前組成物が均一であると言及する場合、組成物が錠剤、丸剤及びカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易にさらに分割されるように、有効成分が組成物全体にわたって均一に分散されることを意味する。

【0191】

経口投与用の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒など）において、

本発明の組成物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸ニカルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容できる担体及び／又は以下のいずれか：（１）充填剤又は増量剤、例えばデンプン、セルロース、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び／又はケイ酸；（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、ヒプロメロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／又はアカシア；（３）保湿剤、例えばグリセロール；（４）崩壊剤、例えばクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、いくつかのケイ酸塩及び炭酸ナトリウム；（５）溶解遅延剤、例えばパラフィン；（６）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；（７）湿潤剤、例えばドキュセートナトリウム、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール；（８）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土；（９）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物；並びに（１０）着色剤と混合される。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、ある実施形態において、組成物は、緩衝剤を含む。ある実施形態において、同様のタイプの固体組成物も、ラクトース又は乳糖のような賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、軟質及び硬質ゼラチンカプセルにおいて充填剤として用いられる。

【０１９２】

ある実施形態において、錠剤は、任意選択的に、1つ以上の補助成分とともに圧縮又は成形によって作製される。ある実施形態において、圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、表面活性又は分散剤を用いて調製される。ある実施形態において、成形された錠剤は、好適な機械において、不活性な液体希釈剤で湿らせた本発明の組成物の混合物を成形することによって作製される。ある実施形態において、錠剤並びに糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒などの他の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば腸溶コーティング及び他のコーティングを用いて分割又は調製される。

【０１９３】

吸入又は吹送用の組成物としては、薬学的に許容できる水性若しくは有機溶媒又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液並びに粉末が挙げられる。経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容できるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。本発明の組成物に加えて、ある実施形態において、液体剤形は、不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン及びそれらの混合物を含有する。

【０１９４】

ある実施形態において、懸濁液は、本発明の組成物に加えて、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント及びそれらの混合物のような懸濁化剤を含有する。

【０１９５】

ある実施形態において、直腸又は腔内投与用の製剤は、坐剤として示され、これは、本発明の組成物を、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス又はサリチレートを含む1つ以上の好適な非刺激性の賦形剤又は担体と混合することによって調製され、室温で固体であるが、体温で液体であるため、体腔内で溶解し、活性薬剤を放出する。

【０１９６】

本発明の組成物の経皮投与用の剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリ

10

20

30

40

50

ーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。ある実施形態において、有効成分は、滅菌状態で、薬学的に許容できる担体及び必要に応じて任意の保存剤、緩衝液又は噴射剤と混合される。

【0197】

ある実施形態において、軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本発明の組成物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛又はそれらの混合物などの賦形剤を含有する。

【0198】

ある実施形態において、粉末及びスプレーは、本発明の組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有する。ある実施形態において、スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの慣例的な噴射剤並びにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素をさらに含有する。

【0199】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、眼内投与用の点眼剤として製剤化される。

【0200】

本明細書に開示される組成物及び化合物は、代わりに、エアロゾルによって投与される。これは、本化合物を含有する水性エアロゾル、リポソーム製剤又は固体粒子を調製することによって達成される。ある実施形態において、非水性（例えば、フッ化炭素噴射剤）懸濁液が使用される。ある実施形態において、本発明の組成物に含まれる化合物の分解を生じさせるせん断に薬剤を曝すのを最小限に抑えるため、超音波ネブライザーが使用される。通常、水性エアロゾルは、本発明の組成物の水溶液又は懸濁液を従来の薬学的に許容できる担体及び安定剤と一緒に製剤化することによって作製される。担体及び安定剤は、特定の本発明の組成物の必要条件により変化するが、典型的に、非イオン性界面活性剤（Tweens、Pluronic又はポリエチレングリコール）、血清アルブミンのような無害のタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝液、塩、糖又は糖アルコールを含む。エアロゾルは、一般に、等張液から調製される。

【0201】

非経口投与に好適な医薬組成物は、ある実施形態において、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質又は懸濁化剤若しくは増粘剤を含有する、1つ以上の薬学的に許容できる滅菌等張水性又は非水性溶液、分散体、懸濁液又はエマルション又は使用の直前に滅菌注射用溶液若しくは分散体に再構成される滅菌粉末と組み合わせて本発明の組成物を含む。

【0202】

医薬組成物に用いられる好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油及びオレイン酸エチルなどの注射用有機酸エステル及びシクロデキストリンが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散体の場合、必要とされる粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持される。

【0203】

開示される化合物、腸溶材料及びその薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む経腸医薬製剤も考えられる。腸溶材料は、胃の酸性環境中で実質的に不溶性であり、特定のpHで腸液に大部分が溶解するポリマーを指す。小腸は、胃と大腸との間の消化管（腸）の部分であり、十二指腸、空腸及び回腸を含む。十二指腸のpHは、約5.5であり、空腸のpHは、約6.5であり、回腸末端部のpHは、約7.5である。したがって、腸溶材料は、例えば、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2

10

20

30

40

50

、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8又は約10.0のpHになるまで溶解しない。例示的な腸溶材料としては、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリ酢酸ビニルフタレート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、酢酸トリメリット酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸及びメチルメタクリレートのコポリマー、メチルアクリレート、メチルメタクリレート及びメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテル及び無水マレイン酸のコポリマー（Gantrez ESシリーズ）、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、ゼイン、シェラック及びコパールコロホリウム（copal colophonium）などの天然樹脂及びいくつかの市販の腸溶性分散系（例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及びAquateric）が挙げられる。上記の材料のそれぞれの溶解度は、公知であるか、又はインビトロで容易に決定可能である。

【0204】

本明細書に記載される式（I）、（I'）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）又は（Ii）の少なくとも1つの化合物を含む組成物の用量は、患者（例えば、ヒト）の状態、すなわち疾病の段階、全体的な健康状態、年齢及び他の要因に応じて異なる。

【0205】

医薬組成物は、治療される（又は予防される）疾病に適した方法で投与される。適切な用量及び投与の好適な期間及び頻度は、患者の状態、患者の疾病のタイプ及び重症度、有効成分の特定の形態及び投与方法のような要因によって決定される。一般に、適切な用量及び治療計画は、治療及び／又は予防効果（例えば、改善した臨床転帰、例えばより高頻度の完全寛解若しくは部分寛解、又はより長い無病及び／又は全生存、又は症状の重症度の軽減をもたらすのに十分な量の組成物を提供する。至適用量は、一般に、実験モデル及び／又は臨床試験を用いて決定される。ある実施形態において、至適用量は、患者の体格、体重又は血液量に応じて決まる。

【0206】

経口用量は、典型的に、1日に1～4回又はそれを超えて約1.0mg～約1000mgの範囲である。

【0207】

方法

MAGLの活性を調節する方法が本明細書に開示される。考えられる方法は、例えば、前記酵素を、本明細書に記載される化合物に曝すことを含む。ある実施形態において、上記の方法の1つ以上によって用いられる化合物は、式（I）、（I'）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）又は（Ii）の化合物など、本明細書に記載される一般的な、亜種の又は特定の化合物の1つである。ある実施形態において、式（I）、（I'）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）又は（Ii）の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、MAGL阻害剤である。ある実施形態において、式（I）、（I'）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）又は（Ii）の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、選択的MAGL阻害剤である。本明細書に記載される化合物がMAGLを調節又は阻害する能力は、当該技術分野において公知の及び／又は本明細書に記載される手順によって評価される。本開示

の別の態様は、患者におけるMAGLの発現又は活性に関連する疾病を治療する方法を提供する。ある実施形態において、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、他のセリンヒドロラーゼの阻害と比較した際、MAGLを阻害するのに選択的である。ある実施形態において、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、他のセリンヒドロラーゼの阻害と比較した際、MAGLを阻害するのに10、100又は1000倍選択的である。

【0208】

別の実施形態において、患者の疼痛を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を、それを必要としている患者に投与して、前記疼痛を治療する工程を含む方法である。別の実施形態において、患者の神経因性疼痛を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を、それを必要としている患者に投与して、前記神経因性疼痛を治療する工程を含む方法である。別の実施形態において、患者の炎症性疼痛を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を、それを必要としている患者に投与して、前記炎症性疼痛を治療する工程を含む方法である。別の実施形態において、患者の慢性疼痛を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を、それを必要としている患者に投与して、前記慢性疼痛を治療する工程を含む方法である。

【0209】

別の実施形態において、片頭痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を投与する工程を含む方法である。

【0210】

別の実施形態において、強皮症の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を投与する工程を含む方法である。

【0211】

別の実施形態において、非アルコール性脂肪性肝疾患(NASH)の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を投与する工程を含む方法である。

【0212】

特定の実施形態において、上記の方法の1つ以上によって用いられる開示される化合物は、式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)又は(Ii)の化合物など、本明細書に記載される一般的な、亜種

10

20

30

40

50

の又は特定の化合物の1つである。

【0213】

開示される化合物は、このような治療を必要としている患者（動物及びヒト）に対し、最適な薬学的有効性を提供する投与量で投与される。任意の特定の用途に使用するのに必要とされる用量は、選択される特定の化合物又は組成物だけでなく、投与経路、治療される病態の性質、患者の年齢及び状態、併用投薬又は後に患者が従う特別食及び他の要因にもより、患者ごとに異なることが理解され、適切な投与量は、最終的に担当医の裁量による。上記の病態及び疾病を治療するために、本明細書に開示される考えられる化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容できる担体、助剤及びビヒクルを含有する投与単位製剤中で、経口で、皮下に、局所に、非経口で、吸入スプレーによって又は直腸に投与される。非経口投与は、皮下注射、静脈内若しくは筋肉内注射又は注入技術を含む。

10

【0214】

併用療法、例えば開示される化合物及びさらなる活性薬剤を、これらの治療剤の相互作用による有益な効果を得ることを意図した特定の治療計画の一環として同時投与することも本明細書において考えられる。組合せの有益な効果としては、限定はされないが、治療剤の組合せから得られる薬物動態学的又は薬力学的相互作用が挙げられる。これらの治療剤の組合せの投与は、典型的に、所定の期間（通常、選択される組合せに応じて、数週間、数か月間又は数年間）にわたって行われる。併用療法は、複数の治療剤の連続した投与（すなわち各治療剤が異なる時点で投与される）並びにこれらの治療剤又は治療剤の少なくとも2つのほぼ同時の投与を包含することが意図される。

20

【0215】

ほぼ同時の投与は、例えば、単一の製剤又は組成物（例えば、各治療剤の一定の比率を有する錠剤若しくはカプセル又は治療剤のそれぞれについての単一の製剤（例えば、カプセル）を複数回対象に投与することによって行われる。各治療剤の連続又はほぼ同時の投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路及び粘膜組織を通した直接吸収を含むが、これらに限定されない任意の適切な経路によって行われる。治療剤は、同じ経路又は異なる経路によって投与される。例えば、選択された組合せの第1の治療剤が静脈注射によって投与される一方、組合せの他の治療剤が経口投与される。代わりに、例えば、全ての治療剤が経口投与されるか、又は全ての治療剤が静脈注射によって投与される。

【0216】

併用療法は、他の生物学的に活性な成分及び非薬物療法とさらに組み合わせた上述される治療剤の投与も包含する。併用療法が非薬物治療をさらに含む場合、非薬物治療は、治療剤及び非薬物治療の組合せの相互作用による有益な効果が得られる限り、任意の好適な時点で行われる。例えば、適切な場合、有益な効果は、非薬物治療がおそらく数日間又はさらに数週間だけ治療剤の投与から一時的に取り除かれる場合、依然として得られる。

30

【0217】

組合せの成分は、患者に同時に又は連続して投与される。成分が同じ薬学的に許容できる担体中に存在し、したがって同時に投与されることが理解されるであろう。代わりに、有効成分は、同時に又は連続して投与される、従来の経口剤形などの別個の医薬担体中に存在する。

40

【0218】

ある実施形態において、疼痛の想定される治療のために、開示される化合物は、オピオイド、カンナビノイド受容体（CB-1又はCB-2）調節剤、COX-2阻害剤、アセトアミノフェン及び／又は非ステロイド性抗炎症剤など、疼痛の別の治療薬とともに同時投与される。例えば、同時投与される、疼痛の治療のためのさらなる治療薬としては、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルフォン、ヒドロコドン、オキシモルホン、フェンタニル、トラマドール及びレボボルファノールが挙げられる。

【0219】

ある実施形態において、疼痛の想定される治療のために、開示される化合物は、同時投与であり、アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン、サルサラート、ジフルニサル、

50

デクスイブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、セレコキシブ、パレコキシブ、リモナバン及び／又はエトリコキシブを含む。

【0220】

以下の実施例は、様々な実施形態の例示として示されるに過ぎず、決して本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0221】

略語のリスト

上記で使用される際及び本発明の説明全体を通して、以下の略語は、特に示されない限り、以下の意味を有することが理解されるべきである。

ACN又はMeCN：アセトニトリル

Bn：ベンジル

BOC又はBoc：カルバミン酸tert-ブチル

CDI：1, 1'-カルボニルジイミダゾール

Cy：シクロヘキシル

DCE：ジクロロエタン (ClCH₂CH₂Cl)

DCM：ジクロロメタン (CH₂Cl₂)

DIPEA又はDIEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMAP：4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

equiv：当量

Et：エチル

EtOH：エタノール

EtOAc：酢酸エチル

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

LAH：水素化アルミニウムリチウム

Me：メチル

MeOH：メタノール

MS：質量分析

NMM：N-メチルモルホリン

NMR：核磁気共鳴

PMB：パラ-メトキシベンジル

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

TLC：薄層クロマトグラフィー

【0222】

I. 化学合成

特に断りのない限り、試薬及び溶媒は、商業的供給業者から入手したままの状態で使用した。無水溶媒及びオーブンで乾燥させたガラス製品を、水分及び／又は酸素の影響を受けやすい合成変換に使用した。収率は、最適化されなかった。反応時間は、近似値であり、最適化されなかった。特に断りのない限り、カラムクロマトグラフィー及び薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲル上で行った。スペクトルがppm(δ)で示され、結合定数(J)がヘルツで報告される。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを

10

20

30

40

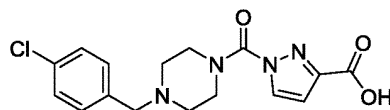
50

基準ピークとして使用した。

【0223】

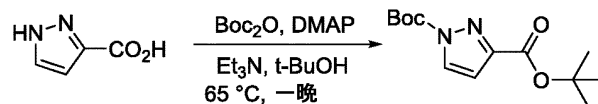
実施例1：1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化119】



工程1：ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化120】

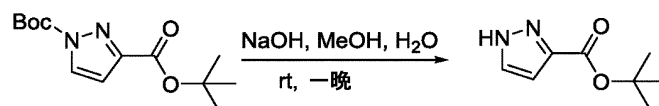


フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸(5.00g、44.6mmol、1.00当量)、tert-ブタノール(50mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル(39.0g、179mmol、4.01当量)、トリエチルアミン(27.0g、268mmol、6.00当量)及びDMAP(1.10g、9.00mmol、0.20当量)を充填した。得られた溶液を65℃で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、11.2g(粗製)のジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。

【0224】

工程2：tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化121】

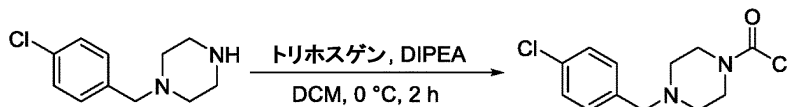


フラスコに1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(5.00g、18.6mmol、1.00当量)、MeOH(30mL)、NaOH(2.50g、62.5mmol、3.35当量)及び水(5mL)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、3.05g(粗製)のtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0225】

工程3：4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化122】



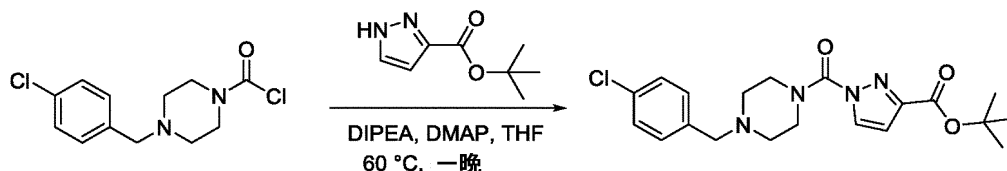
フラスコにトリホスゲン(210mg、1.00mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及び1-[(4-クロロフェニル)メチル]ピペラジン(206mg、0.698mmol、0.70当量)を充填した。DIPEA(516mg、3.99mmol、4.00当量)を0℃で滴下して加えた。得られた溶液を0℃で2時間攪拌し、水(2

0 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、250 mg (粗製) の 4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニルクロリドを黄色の油として得た。

【0226】

工程4: α -ブチル 1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化123】

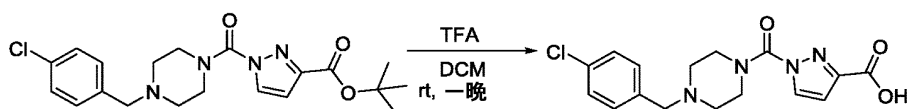


フラスコに 4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド (250 mg、0.920 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL)、 α -ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (155 mg、0.920 mmol、1.01 当量)、DIPEA (237 mg、1.83 mmol、2.00 当量) 及び DMAP (22.0 mg、0.180 mmol、0.20 当量) を充填した。得られた溶液を 60 °C で一晩撹拌し、水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、260 mg (70% の収率) の α -ブチル 1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺。

【0227】

工程5: 1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化124】



フラスコに α -ブチル 1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (260 mg、0.861 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (1 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、66.6 mg (30% の収率) の 1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.34–7.39 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 3.68–4.14 (m, 4H), 3.52–3.77 (m, 2H), 2.47–2.70 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 349 [M+H]⁺。

【0228】

実施例2: 1-(4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

10

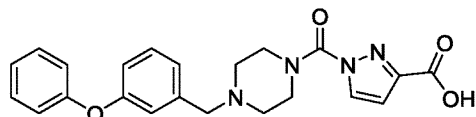
20

30

40

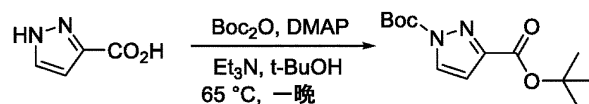
50

【化 1 2 5】



工程 1：ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化 1 2 6】



10

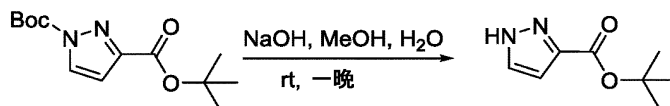
フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (5.00 g、44.6 mmol、1.00 当量)、tert-ブタノール (50 mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (39.0 g、179 mmol、4.01 当量)、トリエチルアミン (27.0 g、268 mmol、6.00 当量) 及び DMAP (1.10 g、9.00 mmol、0.20 当量) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 65°C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチして、11.2 g (粗製) のジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。

20

【0 2 2 9】

工程 2：tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 1 2 7】



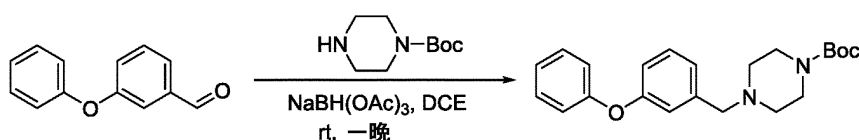
フラスコに 1, 3-ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (5.00 g、18.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (30 mL)、NaOH (2.50 g、62.5 mmol、3.35 当量) 及び水 (5 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチして、3.05 g (粗製) の tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

30

【0 2 3 0】

工程 3：tert-ブチル 4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 2 8】



40

フラスコに 3-フェノキシベンズアルデヒド (5.00 g、25.2 mmol、1.00 当量)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (4.25 g、22.8 mmol、0.90 当量) 及び DCE (100 mL) を充填した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (10.6 g、50.0 mmol、1.98 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (50 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3 × 30 mL)

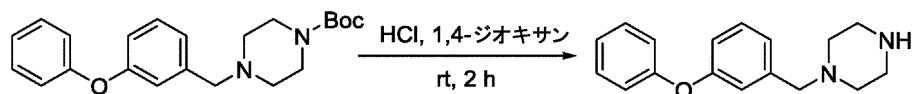
50

で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、8.80 g (95%の収率)の α -ブチル 4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS (ESI, m/z): 369 [M+H]⁺。

【0231】

工程4: 1-(3-フェノキシベンジル)ピペラジンの調製

【化129】



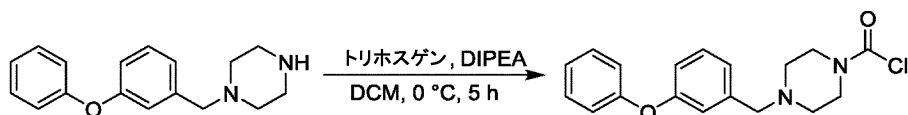
10

フラスコに α -ブチル 4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (8.80 g、23.9 mmol、1.00 当量)、1,4-ジオキサン (50 mL) 及び濃塩酸 (5 mL) を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、6.03 g (粗製) の1-(3-フェノキシベンジル)ピペラジンを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 [M+H]⁺。

【0232】

工程5: 4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化130】



20

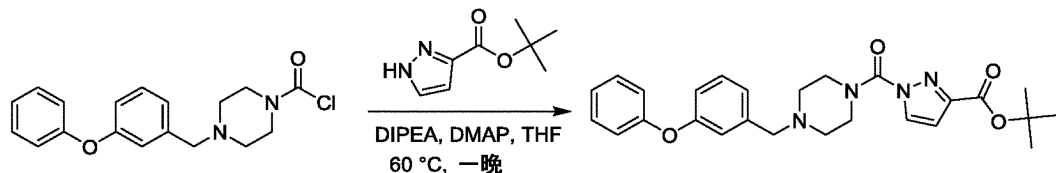
フラスコに1-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン (200 mg、0.751 mmol、1.00 当量)、DCM (10.0 mL) 及びトリホスゲン (135 mg、0.451 mmol、0.70 当量) を充填した。DIPEA (388 mg、3.00 mmol、4.00 当量) を0 °Cで滴下して加えた。得られた溶液を0 °Cで約5時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。実施例1、工程3に記載されるように、混合物をDCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、217 mg (粗製) の4-[(3-フェノキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボニルクロリドを黄色の油として得た。

30

【0233】

工程6: α -ブチル 1-(4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化131】



40

フラスコに4-[(3-フェノキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボニルクロリド (217 mg、0.661 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL)、 α -ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (110 mg、0.652 mmol、1.00 当量)、DMAP (16.2 mg、0.131 mmol、0.20 当量) 及びDIPEA (169 mg、1.31 mmol、2.00 当量) を充填した。得られた溶液を60 °Cで一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。実施例1、工程4に記載されるように、混合物をEtOAc (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×1

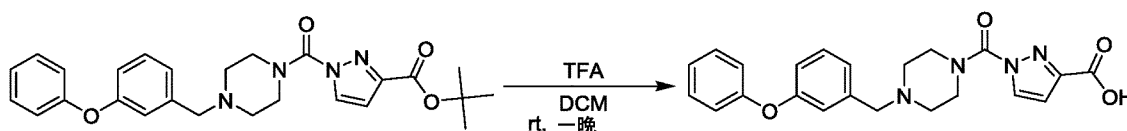
50

0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、120 mg (40%の収率) の $1-(4-(3\text{-フェノキシベンジル})\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})-1\text{H-ピラゾール}-3\text{-カルボキシレート}$ を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 463 [M+H]⁺

【0234】

工程7: $1-(4-(3\text{-フェノキシベンジル})\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})-1\text{H-ピラゾール}-3\text{-カルボン酸}$ の調製

【化132】

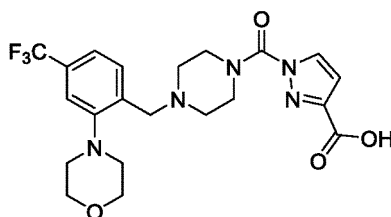


フラスコに $1-(4-(3\text{-フェノキシベンジル})\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})-1\text{H-ピラゾール}-3\text{-カルボキシレート}$ (120 mg、0.261 mmol、1.00 当量)、DCM (5 mL) 及び TFA (1 mL) を充填した。実施例1、工程5に記載されるように、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、81.6 mg (77%の収率) の $1-(4-(3\text{-フェノキシベンジル})\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})-1\text{H-ピラゾール}-3\text{-カルボン酸}$ を白色の粉末として得た。¹H NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.33–7.48 (m, 3H), 7.11–7.27 (m, 2H), 7.06–7.11 (s, 1H), 6.99–7.06 (m, 2H), 6.90–6.99 (m, 1H), 6.75–6.90 (m, 1H), 3.82–4.13 (s, 4H), 3.70–3.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.60–2.93 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 407 [M+H]⁺.

【0235】

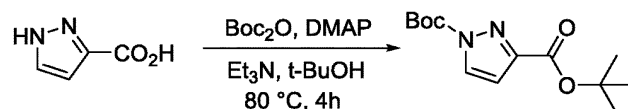
実施例3: $1-(4-(2\text{-モルホリノ}-4\text{-(トリフルオロメチル)ベンジル})\text{ピペラジン}-1\text{-カルボニル})-1\text{H-ピラゾール}-3\text{-カルボン酸}$

【化133】



工程1: ジ- $1\text{H-ピラゾール}-1,3\text{-ジカルボキシレート}$ の調製

【化134】



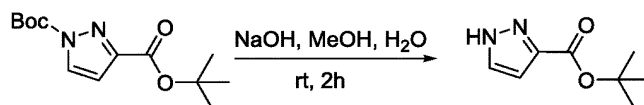
実施例1、工程1に記載されるように、フラスコに $1\text{H-ピラゾール}-3\text{-カルボン酸}$ (10.0 g、89.2 mmol、1.00 当量)、DMAP (2.15 g、17.6 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (27.0 g、267 mmol、3.00 当量)、二炭酸ジ- $1\text{H-ピラゾール}-1,3\text{-ジカルボキシレート}$ (80.0 g、366 mmol、4.00 当量) 及び $t\text{-BuOH}$ (100 mL) を充填した。得られた溶液を80 °Cで約4時間攪拌し、減圧下で濃縮して、25.0 g (粗製) の $1,3\text{-ジ-}1\text{H-ピラゾール}-1,3\text{-ジ}$

カルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 269 [M+H]⁺。

【0236】

工程2：*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化135】

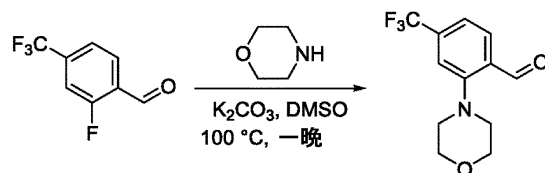


フラスコに1,3-ジ-*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (25.0 g、93.2 mmol、1.00当量)、NaOH (5.60 g、140 mmol、1.50当量)、水 (80 mL) 及び MeOH (240 mL) を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、10.0 g (64%の収率) の*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 169 [M+H]⁺。

【0237】

工程3：2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

【化136】

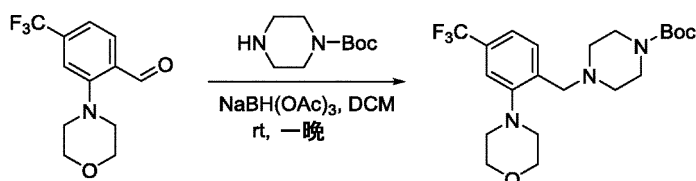


フラスコに窒素下で2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (3.00 g、15.6 mmol、1.00当量)、炭酸カリウム (8.62 g、62.4 mmol、4.00当量)、モルホリン (2.72 g、31.2 mmol、2.00当量) 及び DMSO (40 mL) を充填した。得られた溶液を100 °Cで一晩攪拌し、次に水 (50 mL) でクエンチした。得られた混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣は、1.86 g (46%の収率) の2-(モルホリン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の固体として得るためのものであった。LCMS (ESI, m/z) : 260 [M+H]⁺。

【0238】

工程4：*t*-ブチル4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化137】



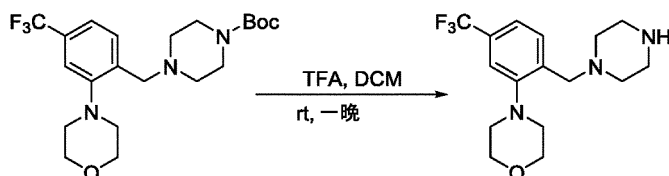
フラスコに2-(モルホリン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (0.600 g、2.31 mmol、1.00当量)、*t*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.646 g、3.47 mmol、1.50当量) 及び DCM (20 mL) を充填した。混合物を室温で2時間攪拌した。実施例2、工程3に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.96 g、9.23 mmol、4.00

当量)を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、0.920 g (93%の収率)の
 t-ブチル 4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート
 を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 430 [M+H]⁺。

【0239】

工程5: 4-(2-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリンの調製

【化138】



10

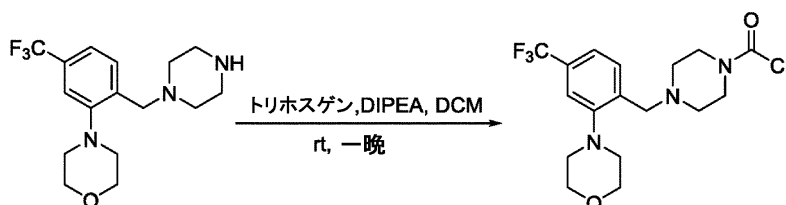
実施例1、工程5に記載されるように、250 mLの丸底フラスコにt-ブチル 4-(
 2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレ
 ート(920 mg、2.14 mmol、1.00当量)、トリフルオロ酢酸(10 mL)
 及びDCM(30 mL)を充填して、700 mg (99%の収率)の4-(2-(ピペラ
 ジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリンを褐色の油
 として得た。LCMS (ESI, m/z): 330 [M+H]⁺。

20

【0240】

工程6: 4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-
 カルボニルクロリドの調製

【化139】



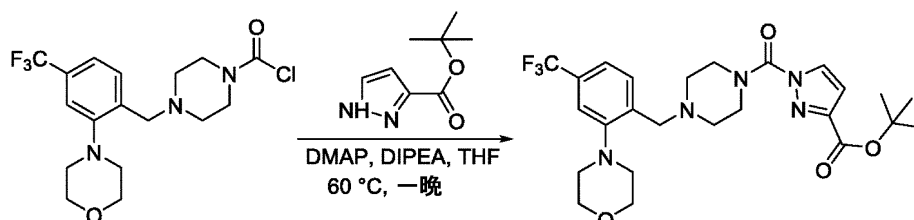
30

フラスコにトリホスゲン(226 mg、0.760 mmol、0.50当量)、DCM
 (10 mL)を充填した。実施例1、工程3に記載されるように、4-(2-(ピペラ
 ジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン(500 mg
 、1.52 mmol、1.00当量)及びDIPEA(588 mg、4.56 mmol、
 3.00当量)を0℃で加えて、500 mg (84%の収率)の4-(2-モルホリノ-
 4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニルクロリドを黄色の油
 として得た。LCMS (ESI, m/z): 392 [M+H]⁺。

【0241】

工程7: t-ブチル 1-(4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)
)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化140】



40

実施例1、工程4に記載されるように、フラスコに4-(2-モルホリノ-4-(トリ

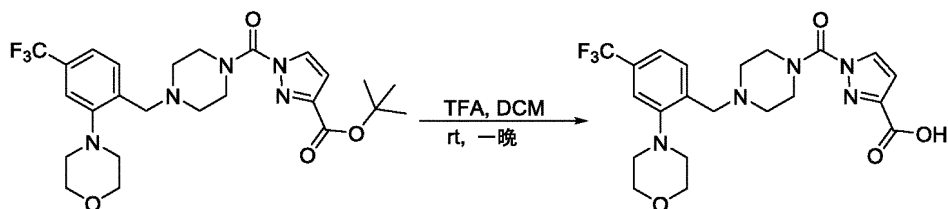
50

フルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド (400 mg、1.02 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (190 mg、1.13 mmol、1.10 当量)、DMAP (62.0 mg、0.510 mmol、0.50 当量)、DIPEA (396 mg、3.07 mmol、3.00 当量)、THF (10 mL) を充填した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、300 mg (56% の収率) の *tert*-ブチル 1-(4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 524 [M+H]⁺。

【0242】

工程 8: 1-(4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 141】

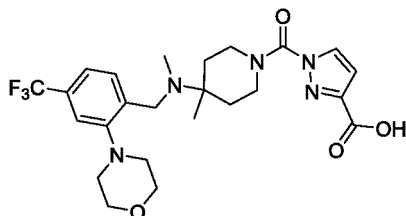


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに *tert*-ブチル 1-(4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (140 mg、0.270 mmol、1.00 当量)、TFA (1 mL) 及び DCM (10 mL) を充填して、粗生成物 (250 mg) を得た。残渣を分取 HPLC によって精製して、78.2 mg (63% の収率) の 1-(4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41–7.42 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.81–3.88 (m, 10H), 3.01–3.02 (m, 4H), 2.71 (br, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 468 [M+H]⁺。

【0243】

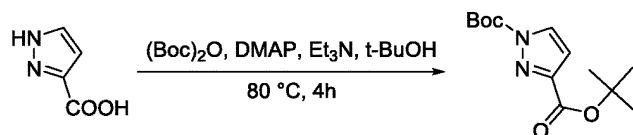
実施例 4: 1-(4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ) ピペリジン-1-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 142】



工程 1: ジ-*tert*-ブチル 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化 143】



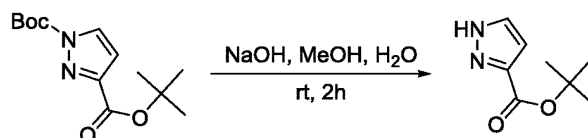
実施例 1、工程 1 に記載されるように、フラスコに *tert*-ブタノール (100 mL) 中の

1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (10.0 g、89.2 mmol、1.00 当量)、DMAP (2.15 g、17.6 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (27.0 g、267 mmol、3.00 当量)、二炭酸ジ-*t*-ブチル (80.0 g、366 mmol、4.00 当量) を充填して、25.0 g (粗製) の 1,3-ジ-*t*-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート を赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 $[M+H]^+$ 。

【0244】

工程2: *t*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化144】

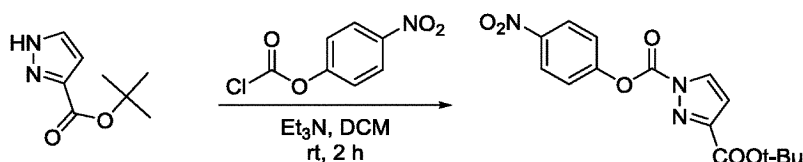


実施例1、工程2に記載されるように、フラスコに水 (80 mL) 及び MeOH (240 mL) 中の 1,3-ジ-*t*-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (25.0 g、93.2 mmol、1.00 当量)、NaOH (5.60 g、140 mmol、1.50 当量) を充填して、10.0 g (64% の収率) の *t*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 $[M+H]^+$ 。

【0245】

工程3: 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化145】

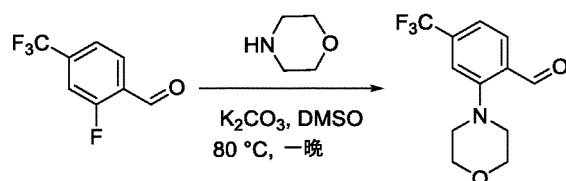


フラスコに *t*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.42 g、14.4 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.90 g、14.4 mmol、1.00 当量) 及びトリエチルアミン (4.36 g、43.1 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、4.80 g (粗製) の 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 334 $[M+H]^+$ 。

【0246】

工程4: 2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

【化146】



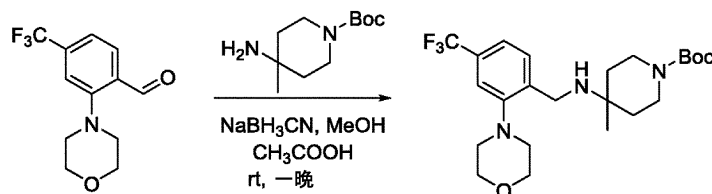
フラスコに窒素下で 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (5.00 g、26.0 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (10.8 g、78.1 mmol、3.00 当量)、モルホリン (6.79 g、78.0 mmol、3.00 当量)

及び DMSO (50 mL) を充填した。実施例 3、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水 (50 mL) でクエンチして、4.00 g (59 % の収率) の 2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 260 [M+H]⁺。

【0247】

工程 5: α -ブチル 4-メチル-4-((2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化147】



10

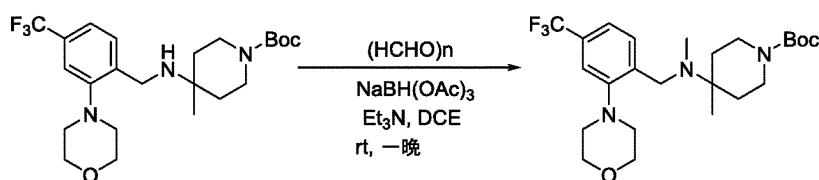
100 mL の丸底フラスコに 2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.50 g、9.64 mmol、1.00 当量)、MeOH (25 mL)、AcOH (1.70 g、28.3 mmol、3.00 当量) 及び α -ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (2.46 g、11.5 mmol、1.20 当量) を充填した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.78 g、28.3 mmol、3.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.51 g (80 % の収率) の α -ブチル 4-メチル-4-((2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 458 [M+H]⁺。

20

【0248】

工程 6: α -ブチル 4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化148】



30

100 mL の丸底フラスコに α -ブチル 4-メチル-4-((2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.51 g、7.67 mmol、1.00 当量)、パラホルムアルデヒド (2.30 g、76.7 mmol、10.0 当量)、トリエチルアミン (2.30 g、22.7 mmol、3.00 当量) 及び DCE (30 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.80 g、22.6 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例 2、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチして、3.39 g (94 % の収率) の α -ブチル 4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 472 [M+H]⁺。

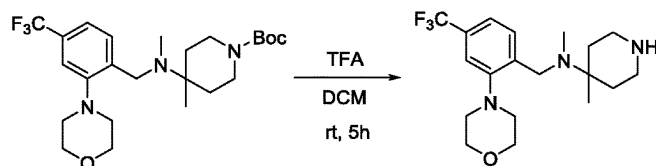
40

【0249】

50

工程 7: α -ブチル 4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 4 9】

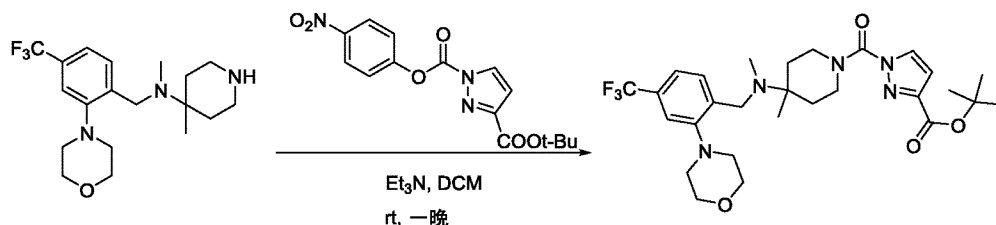


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.39 g、7.19 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL) 及び TFA (5 mL) を充填して、3.50 g (粗製) の α -ブチル 4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 372 [M+H]⁺。

【0 2 5 0】

工程 8: α -ブチル 1-(4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 1 5 0】

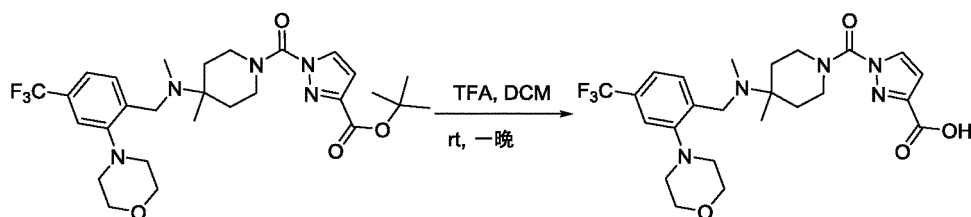


実施例 4、工程 3 に記載されるように、フラスコに 3- α -ブチル 1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (3.50 g、9.43 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL)、 α -ブチル 4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (6.28 g、18.7 mmol、2.00 当量) 及び トリエチルアミン (2.86 g、28.3 mmol、3.00 当量) を充填して、4.58 g (80% の収率) の α -ブチル 1-(4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 566 [M+H]⁺。

【0 2 5 1】

工程 9: 1-(4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 1 5 1】



実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1-(4-メチル-4-

10

20

30

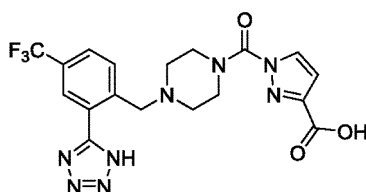
40

50

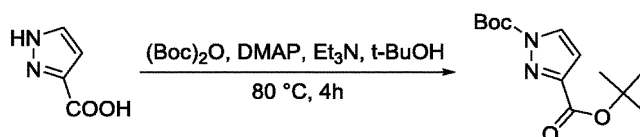
(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(4.58g、8.10mmol、1.00当量)、DCM(50mL)及びTFA(10mL)を充填した。粗生成物(3.50g)を分取HPLCによって精製して、694.3mg(17%の収率)の1-(4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.08(d, J=2.6Hz, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7.52(m, 2H), 6.78(d, J=2.6Hz, 1H), 4.12-4.25(m, 4H), 3.84-3.87(m, 4H), 3.54-3.65(m, 2H), 2.93-3.07(m, 4H), 2.41(br, 3H), 2.11-2.16(m, 2H), 2.03-2.10(m, 2H), 1.41(br, 3H). LCMS(ESI, m/z): 510 [M+H]⁺.

【0252】

実施例5: 1-(4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
【化152】



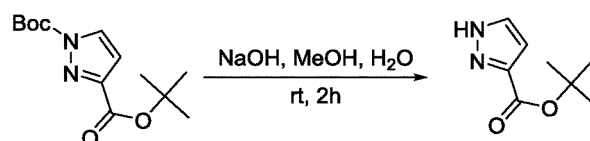
工程1: ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製
【化153】



実施例1、工程1に記載されるように、フラスコにtert-ブタノール(100mL)中の1H-ピラゾール-3-カルボン酸(10.0g、89.2mmol、1.00当量)、4-ジメチルアミノピリジン(2.15g、17.6mmol、0.20当量)、トリエチルアミン(27.0g、267mmol、3.00当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル(80.0g、366mmol、4.00当量)を充填して、25.0g(粗製)の1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 269 [M+H]⁺.

【0253】

工程2: tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化154】



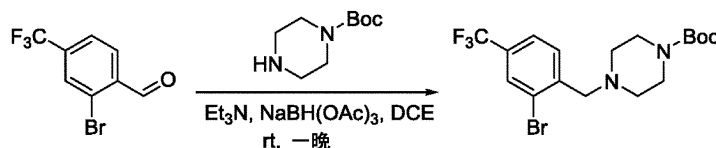
実施例1、工程2に記載されるように、フラスコに水(80mL)及びMeOH(240mL)中の1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(25.0g、93.2mmol、1.00当量)、NaOH(5.60g、140mmol)

し、1.50当量)を充填して、10.0g(64%の収率)の α -ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 $[M+H]^+$ 。

【0254】

工程3: α -ブチル4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートの調製

【化155】



10

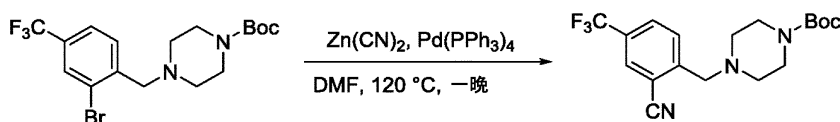
フラスコにDCE(10mL)中の α -ブチル4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(500mg、1.98mmol、1.00当量)、トリエチルアミン(600mg、5.93mmol、3.00当量)、 α -ブチルピペラジーン-1-カルボキシレート(443mg、2.38mmol、1.20当量)を充填した。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.26g、5.94mmol、3.00当量)を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、680mg(81%の収率)の α -ブチル4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$ 。

20

【0255】

工程4: α -ブチル4-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートの調製

【化156】



30

フラスコに窒素下でDMF(10mL)中の α -ブチル4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレート(680mg、1.61mmol、1.00当量)、シアン化亜鉛(374mg、3.22mmol、2.00当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(170mg、0.150mmol、0.10当量)を充填した。得られた溶液を120°Cで一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、230mg(39%の収率)の α -ブチル4-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 370 $[M+H]^+$ 。

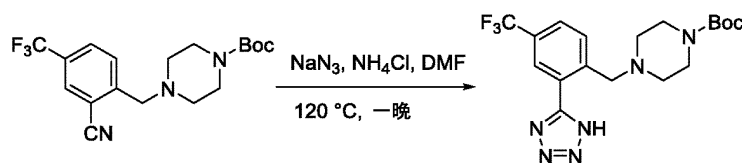
40

【0256】

工程5: α -ブチル4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートの調製

50

【化 1 5 7】

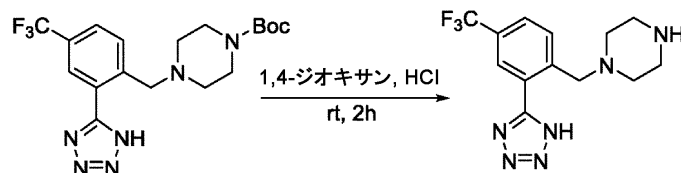


フラスコにDMF（10 mL）中の α -ブチル 4-（2-シアノ-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレート（230 mg、0.620 mmol、1.00 当量）、アジ化ナトリウム（203 mg、3.12 mmol、5.00 当量）、塩化アンモニウム（198 mg、3.70 mmol、6.00 当量）を充填した。得られた溶液を120 °Cで一晩攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。得られた溶液をEtOAc（3×30 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（2×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、140 mg（55%の収率）の α -ブチル 4-（2-（1H-テトラゾール-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：413 [M+H]⁺。

【0 2 5 7】

工程6：1-（2-（1H-テトラゾール-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジンの調製

【化 1 5 8】

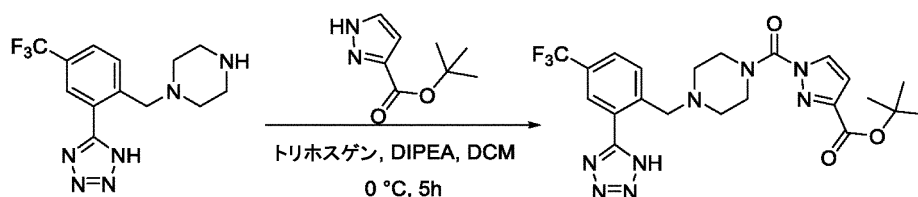


実施例2、工程4に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4-（2-（1H-テトラゾール-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレート（140 mg、0.340 mmol、1.00 当量）、1,4-ジオキサン（10 mL）、濃塩酸（3 mL）を充填して、130 mg（粗製）の1-（2-（1H-テトラゾール-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジンを白色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：313 [M+H]⁺。

【0 2 5 8】

工程7： α -ブチル 1-（4-（2-（1H-テトラゾール-5-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 1 5 9】

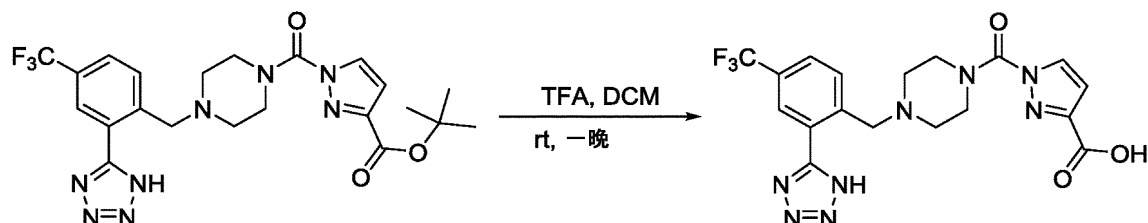


フラスコに窒素下でDCM（10 mL）中のトリホスゲン（38.0 mg、0.130 mmol、0.40 当量）、 α -ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（70.0 mg、0.420 mmol、1.30 当量）を充填した。DIPEA（122 mg、0.960 mmol、3.00 当量）を0 °Cで滴下して加えた。得られた溶液を0 °Cで約2時間攪拌した。実施例1、工程3に記載されるように、1-（2-（1H-テトラゾール

ル-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン(100mg、0.320mmol、1.00当量)を加えて、90.0mg(55%の収率)の α -ブチル 1-(4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 507 [M+H]⁺。

【0259】

工程8: 1-(4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製
【化160】

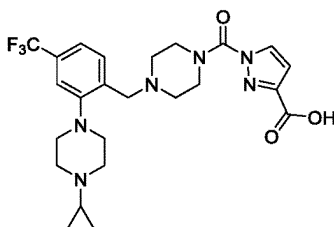


実施例1、工程5に記載されるように、フラスコにDCM(10mL)中の α -ブチル 1-(4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(90.0mg、0.180mmol、1.00当量)及びTFA(3mL)を充填して、粗生成物(100mg)を得て、それを分取HPLCによって精製した。精製により、22.3mg(28%の収率)の1-(4-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.30(s, 1H), 8.14(d, J=2.7Hz, 1H), 7.76-7.87(m, 2H), 6.78(d, J=2.7Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.18(br, 4H), 3.24(br, 4H)。LCMS(ESI, m/z): 451 [M+H]⁺。

【0260】

実施例6: 1-(4-(2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化161】



工程1: 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

10

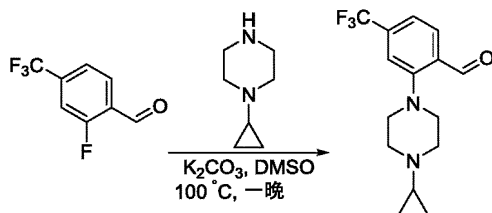
20

30

40

50

【化 1 6 2】

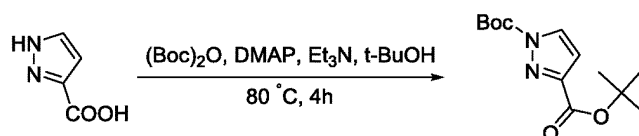


実施例 3、工程 3 に記載されるように、フラスコに窒素下で 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (400 mg、2.08 mmol、1.00 当量)、DMSO (10 mL)、炭酸カリウム (861 mg、6.24 mmol、3.00 当量) 及び 1-シクロプロピルピペラジン (524 mg、4.16 mmol、2.00 当量) を充填して、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、460 mg (74% の収率) の 2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 299 [M+H]⁺。

【0 2 6 1】

工程 2: ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化 1 6 3】

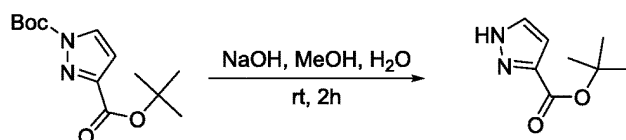


実施例 1、工程 1 に記載されるように、フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (10.0 g、89.3 mmol、1.00 当量)、DMAP (2.18 g、17.9 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (27.1 g、268 mmol、3.00 当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル (77.8 g、357 mmol、4.00 当量) 及び tert-ブタノール (100 mL) を充填して、25.0 g (粗製) の 1,3-ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 [M+H]⁺。

【0 2 6 2】

工程 3: tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 1 6 4】



実施例 1、工程 2 に記載されるように、フラスコに 1,3-ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (25.0 g、93.3 mmol、1.00 当量)、NaOH (5.60 g、140 mmol、1.50 当量)、水 (80 mL) 及び MeOH (240 mL) を充填して、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.0 g (64% の収率) の tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0 2 6 3】

工程 4: tert-ブチル 1-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

10

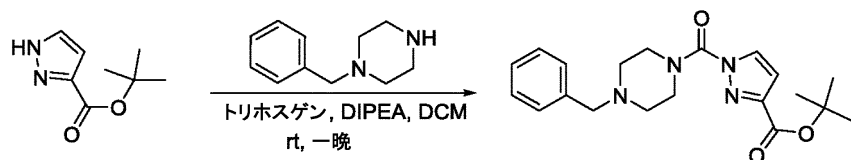
20

30

40

50

【化165】

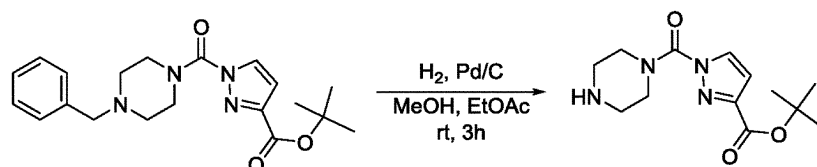


フラスコにトリホスゲン（1.24 g、4.18 mmol、0.70当量）及びDCM（20 mL）を充填した。tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.00 g、5.95 mmol、1.00当量）を0℃で加えた。DIPEA（3.07 g、23.8 mmol、4.00当量）を0℃で加えた。混合物を0℃で2時間にわたって室温で攪拌した。実施例1、工程3に記載されるように、1-ベンジルピペラジン（1.26 g、7.15 mmol、1.20当量）を0℃で加えて、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.35 g（61%の収率）のtert-ブチル1-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：371 [M+H]⁺。

【0264】

工程5：tert-ブチル1-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化166】

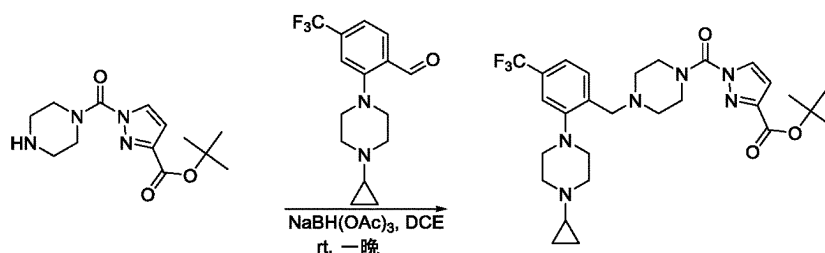


フラスコにtert-ブチル1-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.00 g、2.70 mmol、1.00当量）、MeOH（10 mL）、EtOAc（10 mL）及びパラジウム炭素（0.400 g）を充填した。水素を導入した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、触媒をろ過して取り除いた。ろ液を減圧下で濃縮して、0.690 g（粗製）のtert-ブチル1-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：281 [M+H]⁺。

【0265】

工程6：tert-ブチル1-(4-(2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化167】



フラスコに2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド（92.2 mg、0.309 mmol、1.00当量）、tert-ブチル1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（130 mg、0.464 mmol、1.50当量）、DCE（10 mL）を充填

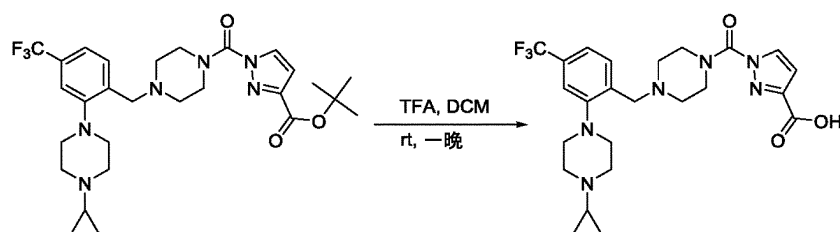
した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。実施例2、工程3に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（262mg、1.24mmol、4.00当量）を加えて、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、140mg（81%の収率）の1-（4-（2-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを得た。LCMS（ESI，m/z）：563 [M+H]⁺。

【0266】

工程7：1-（4-（2-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

10

【化168】



20

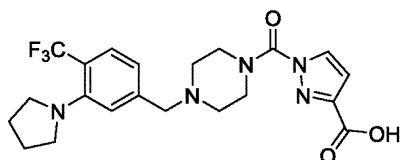
実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに1-（4-（2-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（140mg、0.250mmol、1.00当量）、DCM（12mL）及びTFA（2mL）を充填した。粗生成物（127mg）を分取HPLCによって精製して、53.2mg（42%の収率）の1-（4-（2-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 8.14（s，1H），7.70（d，J=8.4Hz，1H），7.42-7.44（m，2H），6.83（s，1H），3.99（br，4H），3.87（s，2H），3.15（br，8H），2.69-2.70（m，4H），2.28-2.34（m，1H），0.65-0.84（m，4H）。LCMS（ESI，m/z）：507 [M+H]⁺。

30

【0267】

実施例7：1-（4-（3-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化169】

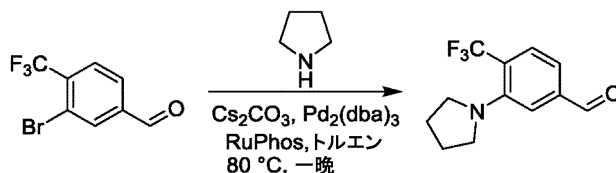


40

工程1：3-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの調製

50

【化170】

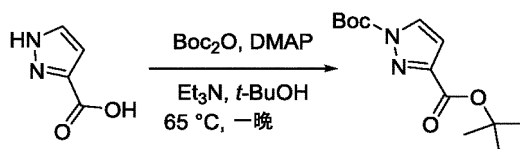


フラスコに N_2 雰囲気下で3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (380 mg、1.50 mmol、1.00 当量)、ピロリジン (160 mg、2.25 mmol、1.50 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (77.6 mg、0.0750 mmol、0.05 当量)、ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (52.5 mg、0.110 mmol、0.07 当量)、炭酸セシウム (978 mg、3.00 mmol、3.00 当量) 及びトルエン (10 mL) を充填した。得られた溶液を 80°C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、84.0 mg (23% の収率) の3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

【0268】

工程2: ジ-*t*-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化171】

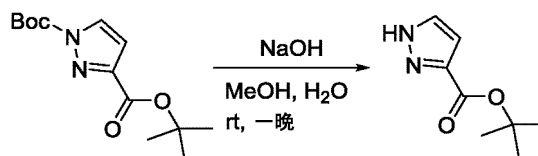


実施例1、工程1に記載されるように、フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00 当量)、二炭酸ジ-*t*-ブチル (158 g、714 mmol、4.00 当量)、DMAP (4.35 g、35.7 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00 当量) 及び-*t*-ブタノール (200 mL) を充填して、20.0 g (粗製) の1,3-ジ-*t*-ブチル-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。

【0269】

工程3: *t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化172】

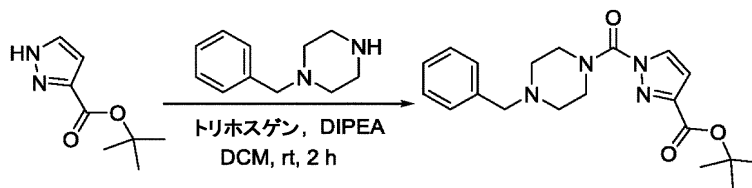


実施例1、工程2に記載されるように、フラスコに1,3-ジ-*t*-ブチル-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、NaOH (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填して、6.70 g (粗製) の*t*-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0270】

工程4： ϵ -ブチル1-（4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化173】

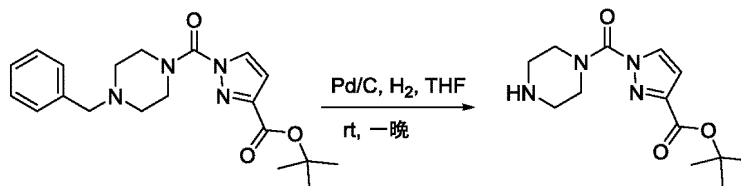


フラスコに ϵ -ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.68 g、10.0 mmol、1.00当量）、トリホスゲン（1.49 g、5.00 mmol、0.50当量）及びDCM（20 mL）を充填した。次に、DIPEA（3.87 g、30.0 mmol、3.00当量）を0℃で滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次に、実施例1、工程3に記載されるように、1-ベンジルピペラジン（1.76 g、10.0 mmol、1.00当量）を加えて、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、2.20 g（59%の収率）の ϵ -ブチル1-〔（4-ベンジルピペラジン-1-イル）カルボニル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：371 [M+H]⁺。

【0271】

工程5： ϵ -ブチル1-（ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化174】

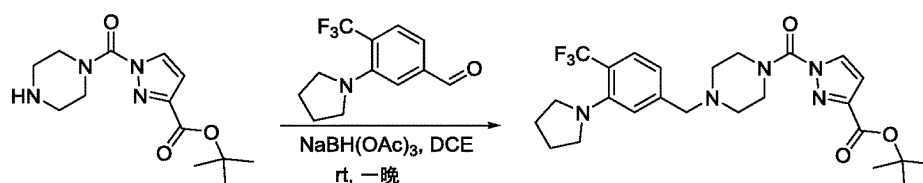


実施例6、工程2に記載されるように、フラスコに水素下で ϵ -ブチル1-〔（4-ベンジルピペラジン-1-イル）カルボニル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（2.20 g、5.94 mmol、1.00当量）、パラジウム炭素（200 mg）及びTHF（20 mL）を充填して、1.37 g（粗製）の ϵ -ブチル1-〔（ピペラジン-1-イル）カルボニル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：281 [M+H]⁺。

【0272】

工程6： ϵ -ブチル1-（4-（3-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化175】



フラスコに3-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（84.0 mg、0.350 mmol、1.00当量）、 ϵ -ブチル1-〔（ピペラジン-1-イル）カルボニル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（106 mg

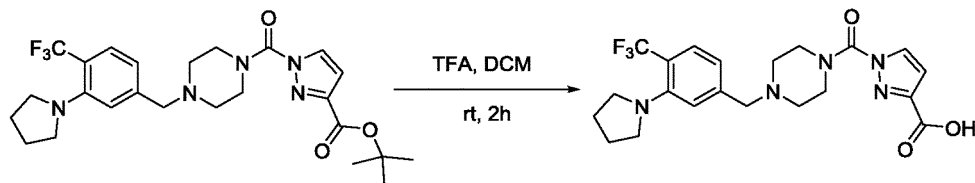
、0.380 mmol、1.10当量)及びDCE (10 mL)を充填した。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で1時間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (148 mg、0.700 mmol、2.00当量)を加えて、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、83.0 mg (47%の収率)の α -ブチル1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートとして得た。LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺。

【0273】

工程7: 1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

10

【化176】



実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに α -ブチル1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (83.0 mg、0.160 mmol、1.00当量)、TFA (1 mL)及びDCM (4 mL)を充填した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、32.0 mg (43%の収率)の1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.08–8.15 (m, 1H), 7.45–7.56 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.73–6.94 (m, 2H), 3.71–3.94 (m, 6H), 3.26–3.34 (m, 4H), 2.71–2.87 (m, 4H), 1.74–2.01 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z): 452 [M+H]⁺。

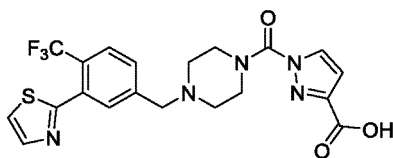
20

【0274】

実施例8: 1-(4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

30

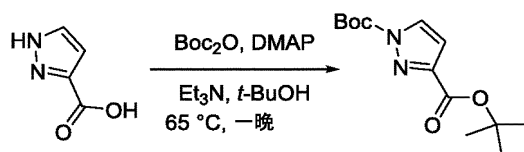
【化177】



工程1: ジ- α -ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

40

【化178】



実施例1、工程1に記載されるように、フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00当量)、二炭酸ジ- α -ブチル (158 g、714 mmol、4.00当量)、DMAP (4.35 g、35.7 mmol、0.20当

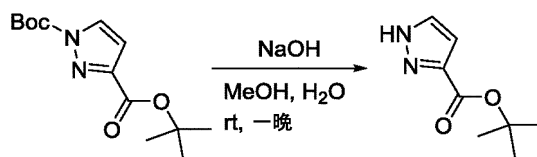
50

量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00 当量) 及び *t*-ブタノール (200 mL) を充填して、20.0 g (粗製) の 1, 3-ジ-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。

【0275】

工程 2: *t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化179】



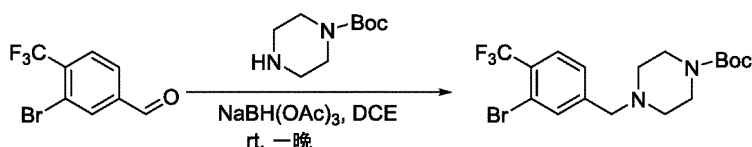
10

実施例 1、工程 2 に記載されるように、フラスコに 1, 3-ジ-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、NaOH (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填して、6.70 g (粗製) の *t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0276】

工程 3: *t*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートの調製

【化180】



20

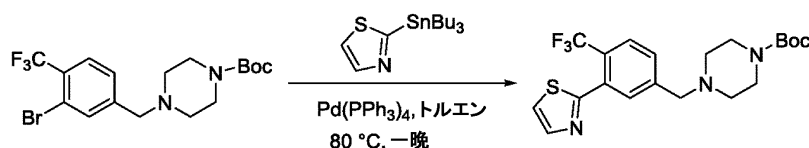
フラスコに 3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.80 g、7.11 mmol、1.10 当量)、*t*-ブチルピペラジーン-1-カルボキシレート (1.20 g、6.44 mmol、1.00 当量) 及び DCE (50 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、実施例 2、工程 3 に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.74 g、12.9 mmol、2.00 当量) を加えて、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.52 g (56% の収率) の *t*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレート を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 423 [M+H]⁺。

30

【0277】

工程 4: *t*-ブチル 4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレートの調製

【化181】



40

フラスコに窒素下で *t*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボキシレート (423 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、2-(トリブチルスタンニル)-1, 3-チアゾール (374 mg、1.00 mmol)

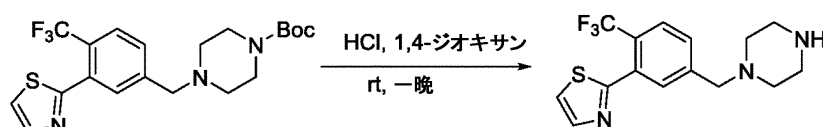
50

し、1.20当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(115mg、0.100mmol、0.10当量)及びトルエン(10mL)を充填した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、水(10mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、188mg(44%の収率)の α -ブチル4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(黄色の固体)として得た。LCMS(ESI, m/z): 428 [M+H]⁺。

【0278】

工程5: 2-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールの調製

【化182】

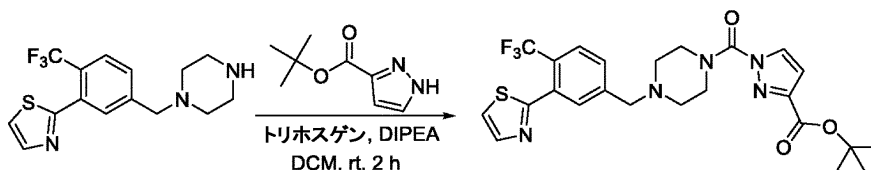


実施例2、工程4に記載されるように、フラスコに α -ブチル4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(188mg、0.440mmol、1.00当量)、HCl(1mL)及び1,4-ジオキサン(4mL)を充填して、144mg(粗製)の2-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 328 [M+H]⁺。

【0279】

工程6: α -ブチル1-(4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化183】



フラスコに α -ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(74.0mg、0.440mmol、1.00当量)、トリホスゲン(65.0mg、0.220mmol、0.50当量)及びDCM(10mL)を充填した。次に、DIPEA(170mg、1.32mmol、3.00当量)を0℃に加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次に、実施例1、工程3に記載されるように、2-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール(144mg、0.440mmol、1.00当量)を加えて、粗生成物を得た。残渣をクロマトグラフィーにかけて、119mg(52%の収率)の α -ブチル1-(4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 522 [M+H]⁺。

【0280】

工程7: 1-(4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

10

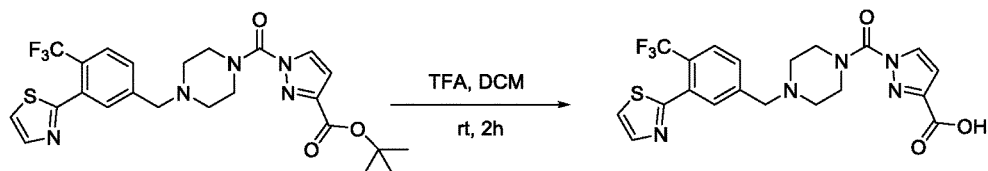
20

30

40

50

【化 184】

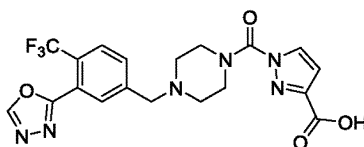


実施例 1 工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1-(4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (119 mg、0.231 mmol、1.00 当量)、TFA (1 mL) 及び DCM (4 mL) を充填して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、31.2 mg (29% の収率) の 1-(4-(3-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.70–7.90 (m, 5H), 6.80–6.85 (m, 1H), 3.70–3.90 (m, 6H), 2.60–2.70 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 466 [M+H]⁺.

【0281】

実施例 9: 1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 185】



工程 1: α -ブチル 4-(3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 186】



フラスコに α -ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.800 g、4.30 mmol、1.00 当量)、3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.20 g、4.74 mmol、1.10 当量) 及び DCE (20 mL) を充填した。実施例 2、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.83 g、8.63 mmol、2.00 当量) を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.56 g (86% の収率) の α -ブチル 4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 423 [M+H]⁺.

【0282】

工程 2: α -ブチル 4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

10

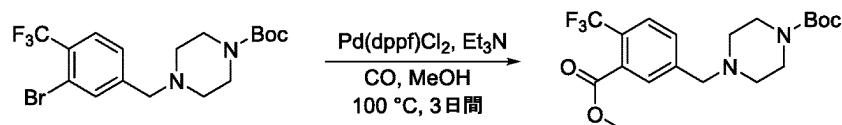
20

30

40

50

【化 1 8 7】

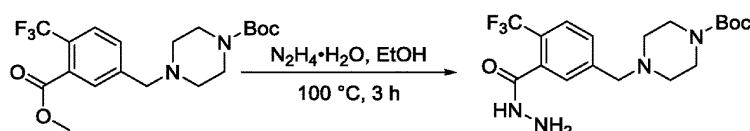


圧力タンク反応器に α -ブチル 4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (600 mg、1.42 mmol、1.00 当量)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (203 mg、0.280 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (421 mg、4.16 mmol、3.00 当量) 及び MeOH (10 mL) を充填した。得られた溶液を一酸化炭素雰囲気 (10 気圧) 下で 100 °C で 3 日間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、560 mg (98% の収率) の α -ブチル 4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺。

【0 2 8 3】

工程 3: α -ブチル 4-(3-(ヒドラジンカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 8 8】

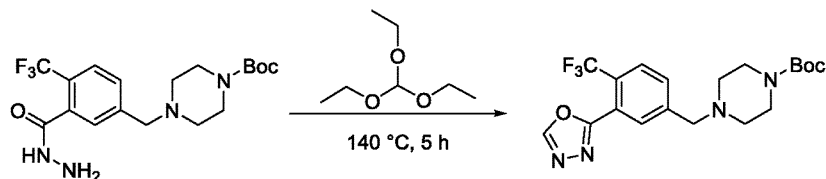


50 mL の丸底フラスコに α -ブチル 4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (560 mg、1.39 mmol、1.00 当量)、ヒドラジン水和物 (209 mg、4.17 mmol、3.00 当量) 及び EtOH (10 mL) を充填した。得られた溶液を 100 °C で約 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、560 mg (粗製) の α -ブチル 4-(3-(ヒドラジンカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺。

【0 2 8 4】

工程 4: α -ブチル 4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 8 9】



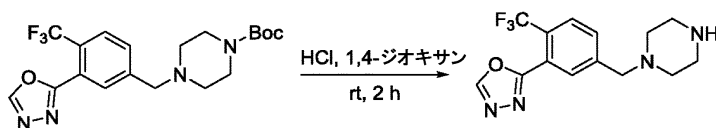
フラスコに α -ブチル 4-(3-(ヒドラジンカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (560 mg、1.34 mmol、1.00 当量) 及び トリエトキシメタン (10 mL) を充填した。得られた溶液を 140 °C で約 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、540 mg (94% の収率) の α -ブチル 4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油

として得た。LCMS (ESI, m/z): 413 $[M+H]^+$ 。

【0285】

工程5: 2-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾールの調製

【化190】



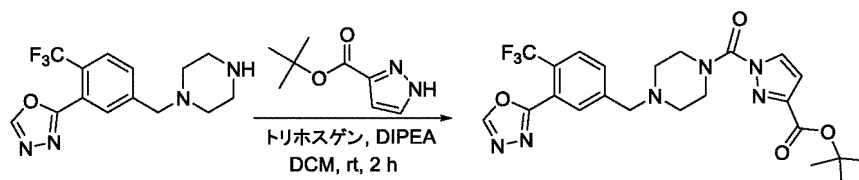
10

実施例2、工程4に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (540 mg、1.26 mmol、1.00 当量)、HCl (3 mL) 及び 1,4-ジオキサン (10 mL) を充填して、409 mg (粗製) の 2-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾールを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 313 $[M+H]^+$ 。

【0286】

工程6: α -ブチル 1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化191】



20

フラスコに 2-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール (264 mg、1.57 mmol、1.20 当量)、トリホスゲン (235 mg、0.790 mmol、0.60 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。次に、DIPEA (676 mg、5.23 mmol、4.00 当量) を 0°C で滴下して加え、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、実施例1、工程3に記載されるように、 α -ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (409 mg、1.31 mmol、1.00 当量) を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、302 mg (46% の収率) の α -ブチル 1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$ 。

30

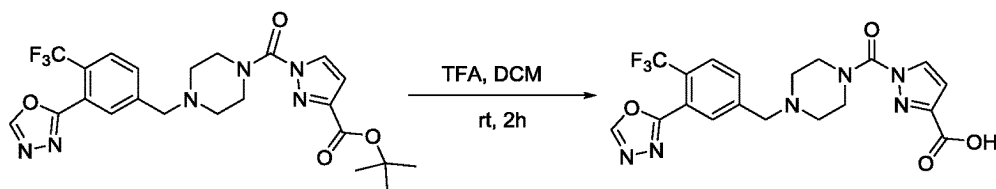
【0287】

工程7: 1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

40

50

【化 192】

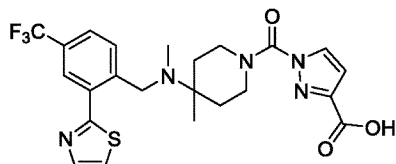


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1-(4-(3-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (302 mg、0.600 mmol、1.00 当量)、TFA (1 mL) 及び DCM (4 mL) を充填した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、60.3 mg (22% の収率) の 1-(4-(3-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 9.14 (s, 1H), 8.08–8.15 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88–7.99 (m, 1H), 7.76–7.88 (m, 1H), 6.74–6.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69–3.78 (m, 2H), 2.54–2.67 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 451 [M+H]⁺.

【0288】

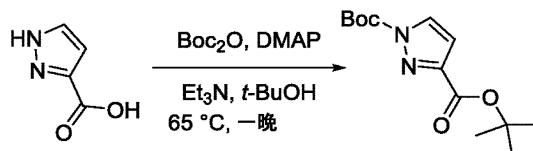
実施例 10: 1-(4-メチル-4-(メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 193】



工程 1: α -ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化 194】



実施例 1、工程 1 に記載されるように、フラスコに α -ブタノール (100 mL) 中の 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (10.0 g、89.2 mmol、1.00 当量)、DMAP (2.15 g、17.6 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (27.0 g、267 mmol、3.00 当量)、二炭酸 α -ブチル (80.0 g、366 mmol、4.00 当量) を充填して、25.0 g (粗製) の 1, 3- α -ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 [M+H]⁺.

【0289】

工程 2: α -ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

10

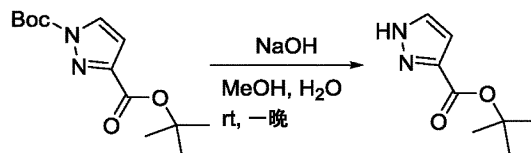
20

30

40

50

【化195】

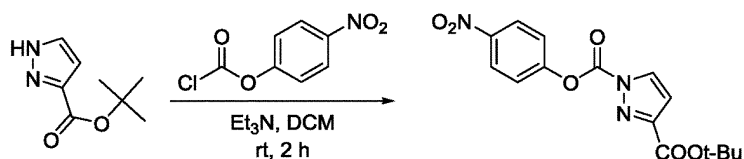


実施例1、工程2に記載されるように、フラスコに水（80 mL）及びMeOH（240 mL）中の1, 3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート（25.0 g、93.2 mmol、1.00当量）、NaOH（5.60 g、140 mmol、1.50当量）を充填して、10.0 g（64%の収率）のtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：169 [M+H]⁺。

【0290】

工程3：3-(tert-ブチル)1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化196】

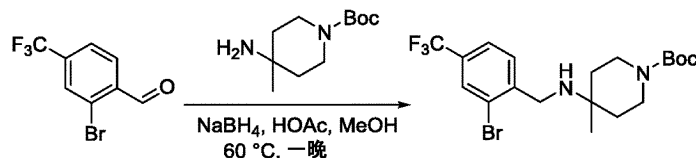


実施例4、工程3に記載されるように、フラスコにクロロギ酸4-ニトロフェニル（448 mg、2.22 mmol、1.05当量）、tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（356 mg、2.12 mmol、1.00当量）、DCM（5 mL）及びトリエチルアミン（642 mg、6.34 mmol、3.00当量）を充填して、500 mg（粗製）の3-tert-ブチル1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：334 [M+H]⁺。

【0291】

工程4：tert-ブチル4-((2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

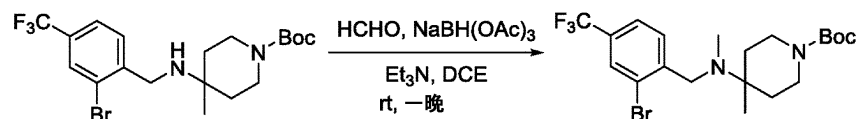
【化197】



フラスコに2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド（970 mg、3.83 mmol、1.00当量）、tert-ブチル4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（1.07 g、4.99 mmol、1.30当量）、MeOH（10 mL）及びAcOH（696 mg、11.6 mmol、3.00当量）を充填した。得られた溶液を60℃で約1時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム（441 mg、11.6 mmol、3.00当量）を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.41 g（81%の収率）のtert-ブチル4-((2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：451 [M+H]⁺。

【0292】

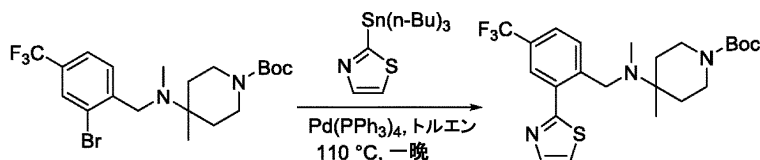
工程 5： α -ブチル 4-((2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート の調製
【化 198】



フラスコに α -ブチル 4-((2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.41 g、3.12 mmol、1.00 当量)、パラホルムアルデヒド (939 mg、31.2 mmol、10.0 当量)、トリエチルアミン (948 mg、9.36 mmol、3.00 当量) 及び DCE (20 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。実施例 2、工程 3 に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.99 g、9.36 mmol、3.00 当量) を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.10 g (76% の収率) の α -ブチル 4-((2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 465 [M+H]⁺。

【0293】

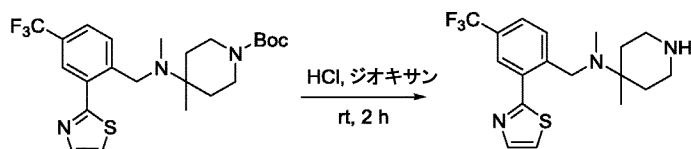
工程 6： α -ブチル 4-メチル-4-((メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート) の調製
【化 199】



フラスコに α -ブチル 4-((2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (417 mg、0.899 mmol、1.00 当量)、2-(トリブチルスタニル)-1,3-チアゾール (506 mg、1.35 mmol、1.50 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (104 mg、0.0899 mmol、0.10 当量) 及びトルエン (10 mL) を充填した。実施例 8、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を 110 °C で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、400 mg (95% の収率) の α -ブチル 4-メチル-4-((メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 470 [M+H]⁺。

【0294】

工程 7：N,4-ジメチル-N-(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン の調製
【化 200】



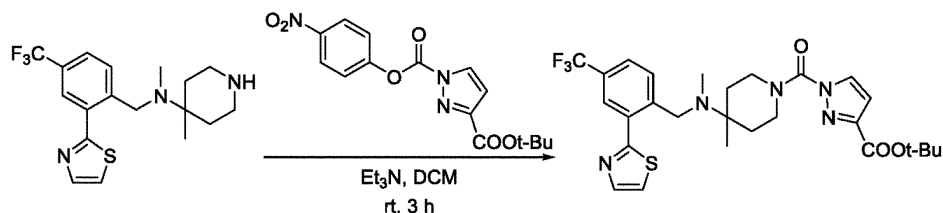
実施例 2、工程 4 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4-メチル-4-((メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピ

ペリジン-1-カルボキシレート (495 mg、1.05 mmol、1.00 当量)、1,4-ジオキサン (5 mL)、濃 HCl (1 mL) を充填して、500 mg (粗製) の N,4-ジメチル-N-(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 370 [M+H]⁺。

【0295】

工程8: t-ブチル 1-(4-メチル-4-(メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化201】

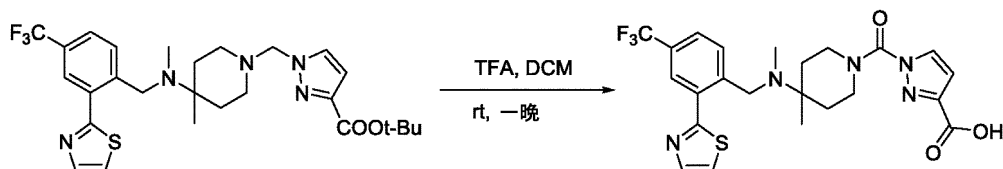


フラスコに 3-t-ブチル 1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (708 mg、2.12 mmol、2.00 当量)、N,4-ジメチル-N-(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン (391 mg、1.06 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及びトリエチルアミン (321 mg、3.17 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、560 mg (94% の収率) の t-ブチル 1-(4-メチル-4-(メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 564 [M+H]⁺。

【0296】

工程9: 1-(4-メチル-4-(メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化202】



実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに t-ブチル 1-(4-メチル-4-(メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (560 mg、0.990 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。粗生成物 (400 mg) を分取 HPLC によって精製して、132.0 mg (26% の収率) の 1-(4-メチル-4-(メチル(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.00-8.10 (m, 4H), 7.84-7.88 (m, 2H), 6.80 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.20-4.30 (m, 4H), 3.62 (br, 2H), 2.38 (br, 3H), 2.14 (br, 2H), 1.91 (br

10

20

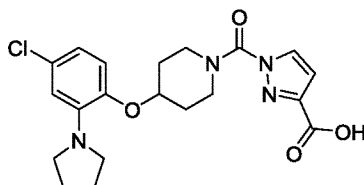
30

40

50

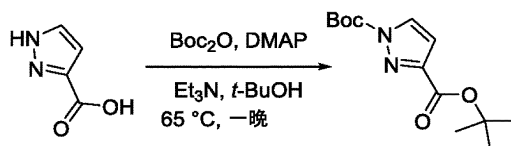
, 2 H), 1.36 (br, 3 H). LCMS (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺.
【0297】

実施例 11: 1-(4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
【化203】



10

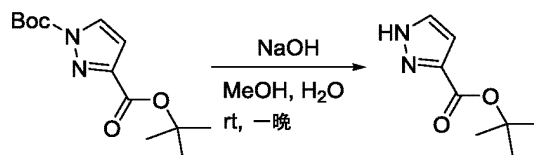
工程 1: ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製
【化204】



実施例 1、工程 1 に記載されるように、フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00 当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル (158 g、714 mmol、4.00 当量)、DMAP (4.35 g、35.7 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00 当量) 及び tert-ブタノール (200 mL) を充填して、20.0 g (粗製) の 1,3-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。
【0298】

20

工程 2: tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化205】

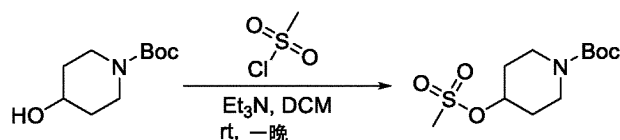


30

フラスコに 1,3-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、NaOH (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (40 mL) によってクエンチして、6.70 g (粗製) の tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。
【0299】

40

工程 3: tert-ブチル 4-(メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化206】



フラスコに tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.00 g

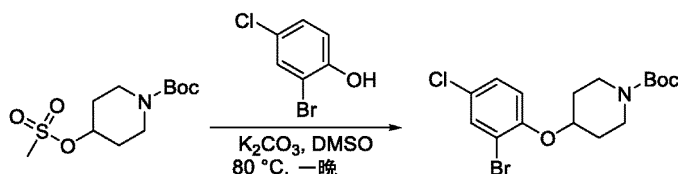
50

、4.97 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL)、メタンスルホニルクロリド (629 mg、5.47 mmol、1.10 当量) を充填した。トリエチルアミン (1.51 g、14.9 mmol、3.00 当量) を 0℃ で滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、1.29 g (粗製) の *t*-ブチル 4-(メタンスルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 280 [M+H]⁺。

【0300】

工程4: *t*-ブチル 4-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化207】

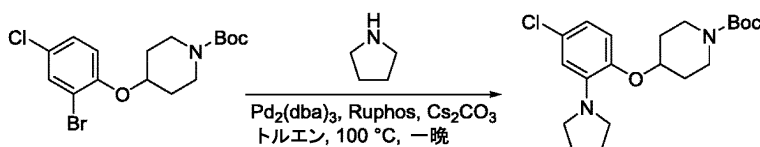


フラスコに2-ブロモ-4-クロロフェノール (367 mg、1.77 mmol、1.10 当量)、DMSO (15 mL)、*t*-ブチル 4-(メタンスルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (450 mg、1.61 mmol、1.00 当量) 及び炭酸カリウム (667 mg、4.83 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を 80℃ で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、400 mg (64% の収率) の *t*-ブチル 4-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 390 [M+H]⁺。

【0301】

工程5: *t*-ブチル 4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化208】



実施例7、工程1に記載されるように、フラスコに *t*-ブチル 4-(2-ブロモ-4-クロロフェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、1.02 mmol、1.00 当量)、トルエン (15 mL)、ピロリジン (109 mg、1.53 mmol、1.50 当量)、炭酸セシウム (665 mg、2.04 mmol、2.00 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (52.8 mg、0.0510 mmol、0.05 当量) 及びジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (35.7 mg、0.0714 mmol、0.07 当量) を充填した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、220 mg (56% の収率) の *t*-ブチル 4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 381 [M+H]⁺。

【0302】

工程6: 4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ) ピペリジンの調製

10

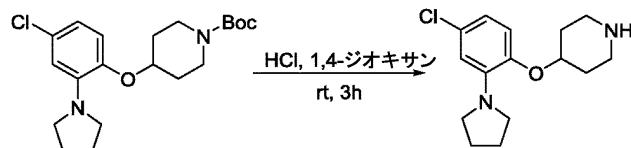
20

30

40

50

【化209】

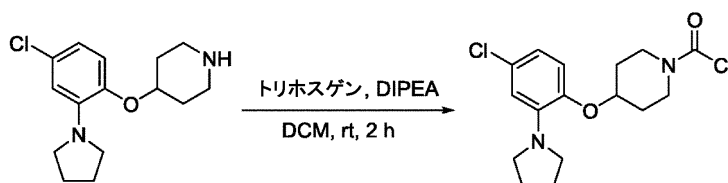


実施例2、工程4に記載されるように、フラスコに α -ブチル4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(220mg、0.582mmol、1.00当量)、1,4-ジオキサン(10mL)及びHCl(2mL)を充填して、150mg(粗製)の4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジンを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$ 。

【0303】

工程7: 4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化210】

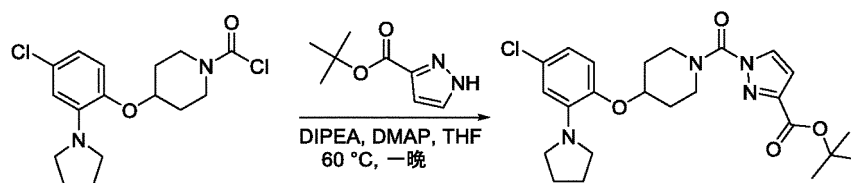


フラスコに4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン(150mg、0.532mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及びトリホスゲン(79.3mg、0.266mmol、0.50当量)を充填した。実施例1、工程3に記載されるように、DMAP(207mg、1.60mmol、3.00当量)を0℃で滴下して加えて、183mg(粗製)の4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドを黄色の油として得た。

【0304】

工程8: α -ブチル1-(4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

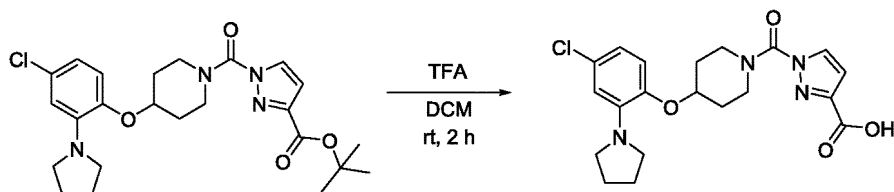
【化211】



フラスコに4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド(183mg、0.530mmol、1.00当量)、THF(10mL)、 α -ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(89.7mg、0.530mmol、1.00当量)、DIPEA(138mg、1.07mmol、2.00当量)及びDMAP(13.1mg、0.107mmol、0.20当量)を充填した。実施例1、工程4に記載されるように、得られた溶液を60℃で一晩攪拌し、水(20mL)によってクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、135mg(53%の収率)の α -ブチル1-(4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 475 $[M+H]^+$ 。

【0305】

工程 9：1-（4-（4-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製
【化 2 1 2】

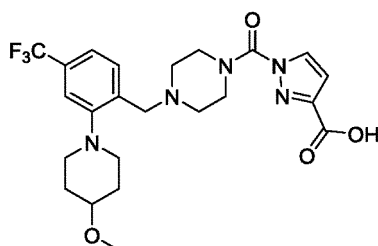


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1-（4-（4-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（135 mg、0.282 mmol、1.00 当量）、DCM（5 mL）及び TFA（1 mL）を充填した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、12.6 mg（11% の収率）の 1-（4-（4-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の固体として得た。 ^1H NMR：（300 MHz，メタノール- d_4 ） δ 8.12（s，1H），6.87-6.95（m，1H），6.82（m，1H），6.66-6.75（m，2H），4.60（m，1H），3.92-4.11（m，2H），3.60-3.80（m，2H），3.32（m，2H），3.29（m，2H），2.00-2.20（m，2H），1.80-2.00（m，6H）。LCMS（ESI， m/z ）：419 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0306】

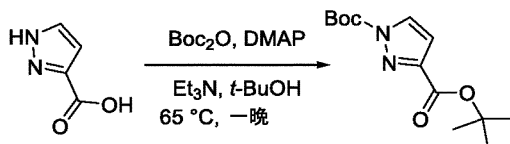
実施例 12：1-（4-（2-（4-メトキシピペリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 2 1 3】



工程 1：ジ- α -ブチル 1H-ピラゾール-1，3-ジカルボキシレートの調製

【化 2 1 4】

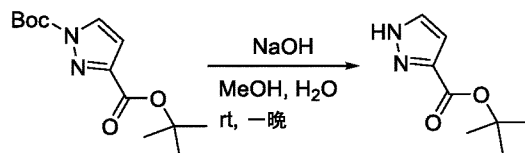


実施例 1、工程 1 に記載されるように、フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸（10.0 g、89.3 mmol、1.00 当量）、DMAP（2.18 g、17.9 mmol、0.20 当量）、トリエチルアミン（27.1 g、268 mmol、3.00 当量）、二炭酸ジ- α -ブチル（77.8 g、357 mmol、4.00 当量）、 α -ブタノール（100 mL）を充填して、25.0 g（粗製）の 1，3-ジ- α -ブチル 1H-ピラゾール-1，3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS（ESI， m/z ）：269 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0307】

工程2：*t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート の調製

【化215】

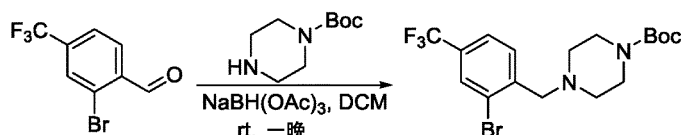


実施例1、工程2に記載されるように、フラスコに1, 3-ジ-*t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (25.0 g、93.3 mmol、1.00 当量)、NaOH (5.60 g、140 mmol、1.50 当量)、水 (80 mL) 及び MeOH (240 mL) を充填した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、10.0 g (64% の収率) の *t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0308】

工程3：*t*-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート の調製

【化216】

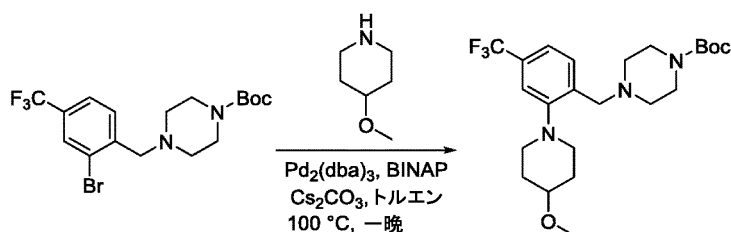


フラスコに2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.00 g、7.90 mmol、1.00 当量)、*t*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (2.94 g、15.8 mmol、2.00 当量) 及び DCM (30 mL) を充填した。混合物を室温で1時間攪拌した。実施例2、工程3に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.70 g、31.6 mmol、4.00 当量) を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、3.25 g (97% の収率) の *t*-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 423 [M+H]⁺。

【0309】

工程4：*t*-ブチル 4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート の調製

【化217】



フラスコに窒素下で *t*-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.500 g、1.18 mmol、1.00 当量)、4-メトキシピペリジン (0.271 g、2.36 mmol、2.00 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.162 g、0.177 mmol、0.15 当量)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.331 g、0.531 mmol、0.45 当量)、炭酸セシウム (1.73 g、5.31 m

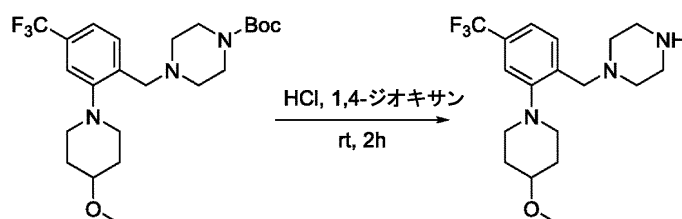
mol、4.50当量)及びトルエン(15mL)を充填した。得られた溶液を100℃で一晩攪拌し、次に水(30mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.200g(37%の収率)の α -ブチル4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 458 [M+H]⁺。

【0310】

工程5: 1-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンの調製

10

【化218】



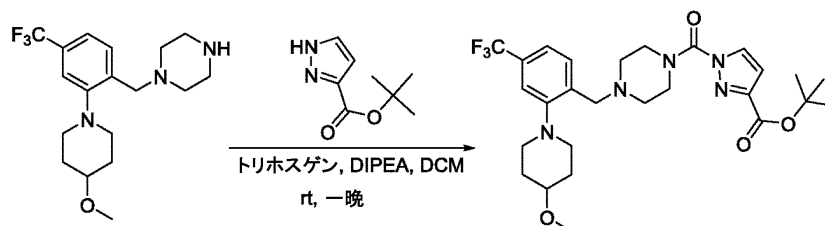
実施例2、工程4に記載されるように、フラスコに α -ブチル4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.438mmol、1.00当量)、1,4-ジオキサン(5mL)及び濃HCl(1mL)を充填して、210mg(粗製)の1-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 358 [M+H]⁺。

20

【0311】

工程6: α -ブチル1-(4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化219】



30

フラスコにトリホスゲン(90.9mg、0.306mmol、0.70当量)及びDCM(10mL)を充填した。 α -ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(147mg、0.874mmol、2.00当量)を0℃で加えた。DIPEA(283mg、2.19mmol、5.00当量)を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。1-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン(156mg、0.437mmol、1.00当量)を加えた。実施例1、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水(15mL)でクエンチして、220mg(92%の収率)の α -ブチル1-(4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 552 [M+H]⁺。

40

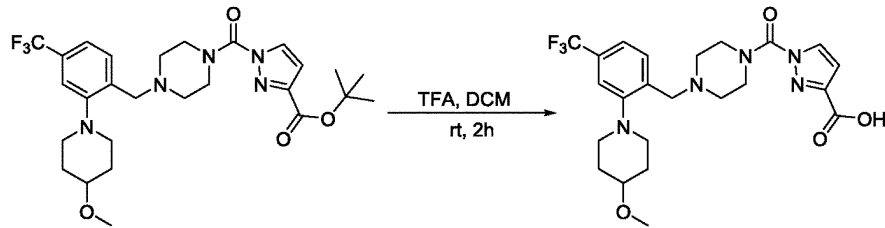
【0312】

工程7: 1-(4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロ

50

メチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
の調製

【化220】

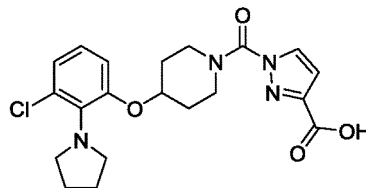


実施例1、工程5に記載されるように、フラスコにtert-ブチル1-(4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (220 mg、0.400 mmol、1.00当量)、DCM (5 mL) 及びTFA (2 mL) を充填した。粗生成物 (195 mg) を分取HPLCによって精製して、68.4 mg (35%の収率) の1-(4-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.70-3.99 (m, 6H), 3.39-3.48 (m, 4H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.66-2.82 (m, 6H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 496 [M+H]⁺.

【0313】

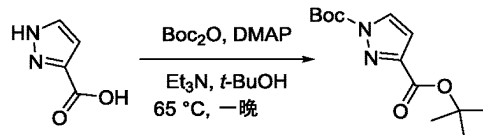
実施例13：1-(4-(3-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化221】



工程1：tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化222】



実施例1、工程1に記載されるように、フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00当量)、二炭酸tert-ブチル (158 g、714 mmol、4.00当量)、DMAP (4.35 g、35.7 mmol、0.20当量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00当量) 及びtert-ブタノール (200 mL) を充填して、20.0 g (粗製) の1,3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺.

【0314】

工程2：tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

10

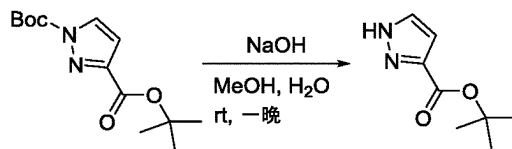
20

30

40

50

【化 2 2 3】

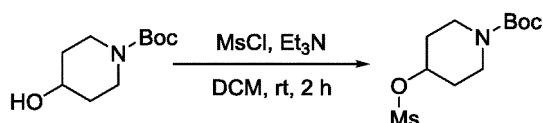


フラスコに 1, 3-ジ-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、NaOH (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (40 mL) によってクエンチして、6.70 g (粗製) の *t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 $[M+H]^+$ 。

【0315】

工程 3: *t*-ブチル 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 2 4】

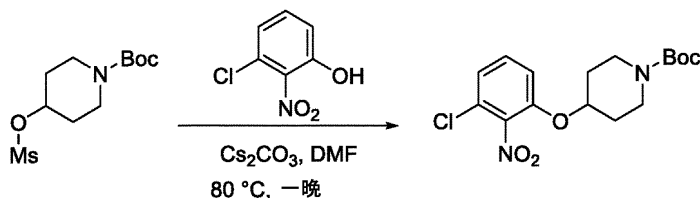


フラスコに *t*-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2.00 g、9.94 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (3.01 g、29.8 mmol、3.00 当量) 及び DCM (30 mL) を充填した。次に、メタンスルホニルクロリド (1.71 g、14.9 mmol、1.50 当量) を 0°C で滴下して加えた。実施例 11、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (30 mL) によってクエンチして、2.50 g (粗製) の *t*-ブチル 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。

【0316】

工程 4: *t*-ブチル 4-(3-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 2 5】

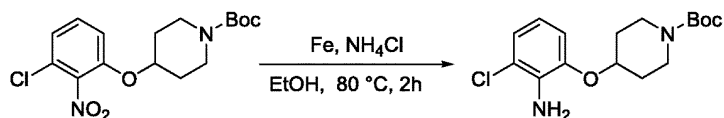


バイアルに 3-クロロ-2-ニトロフェノール (0.500 g、2.88 mmol、1.00 当量)、*t*-ブチル 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.804 g、2.88 mmol、1.00 当量)、炭酸セシウム (1.88 g、5.77 mmol、2.00 当量) 及び DMF (15 mL) を充填した。得られた溶液を 80°C で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.714 g (69% の収率) の *t*-ブチル 4-(3-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 357 $[M+H]^+$ 。

【0317】

工程 5：*tert*-ブチル 4-（2-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 2 6】

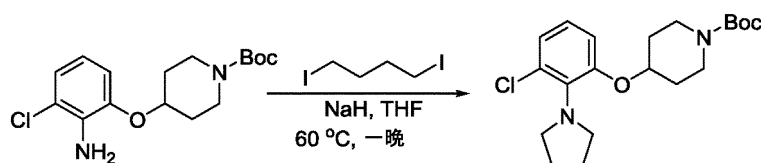


バイアルに *tert*-ブチル 4-（3-クロロ-2-ニトロフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.400 g、1.12 mmol、1.00 当量）、鉄（0.628 g、11.2 mmol、10.00 当量）、塩化アンモニウム（1.21 g、22.6 mmol、20.00 当量）及び EtOH（15 mL）を充填した。得られた溶液を 80 °C で約 2 時間攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。混合物を DCM（3×20 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、水（3×10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.327 g（89% の収率）の *tert*-ブチル 4-（2-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：327 [M+H]⁺。

【0318】

工程 6：4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 2 7】

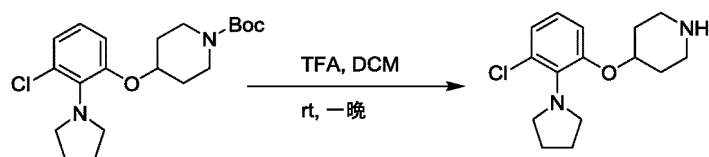


バイアルに *tert*-ブチル 4-（2-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（327 mg、1.00 mmol、1.00 当量）、1,4-ジヨードブタン（324 mg、1.05 mmol、1.50 当量）及び THF（15 mL）を充填した。水素化ナトリウム（486 mg、20.3 mmol、3.00 当量）を 0 °C で滴下して加えた。得られた溶液を 60 °C で一晩攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。混合物を DCM（3×20 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、水（3×10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、270 mg（71% の収率）の 4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：381 [M+H]⁺。

【0319】

工程 7：4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジンの調製

【化 2 2 8】



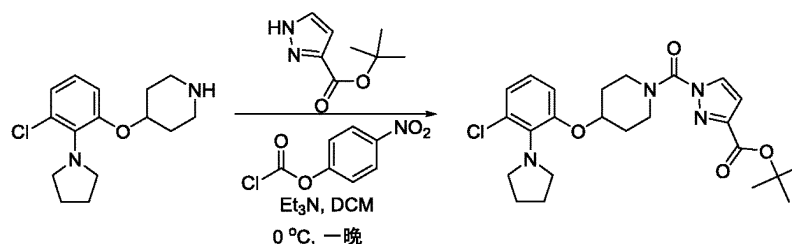
実施例 1、工程 5 に記載されるように、バイアルに *tert*-ブチル 4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（270 mg、0.710 mmol、1.00 当量）、TFA（1 mL）及び DCM（5 mL）を充填

して、200mg（粗製）の4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジンを白色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：281 [M+H]⁺。

【0320】

工程8： α -ブチル1-（4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化229】

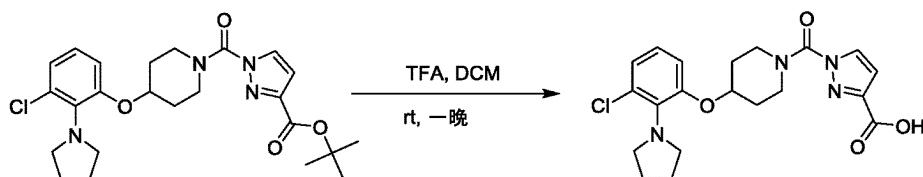


バイアルに α -ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（120mg、0.710mmol、1.00当量）、トリエチルアミン（287mg、2.84mmol、4.00当量）及びDCM（15mL）を充填した。クロロギ酸4-ニトロフェニル（174mg、0.860mmol、1.20当量）を0°Cで滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。次に、4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン（200mg、0.710mmol、1.00当量）を加えた。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩撹拌し、水（10mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、180mg（53%の収率）の α -ブチル1-（4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：475 [M+H]⁺。

【0321】

工程9：1-（4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化230】

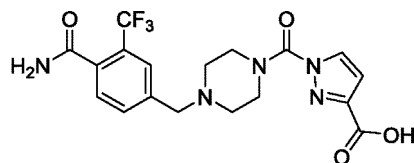


バイアルに α -ブチル1-（4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（180mg、0.380mmol、1.00当量）、TFA（1mL）及びDCM（5mL）を充填した。得られた溶液を室温で2時間撹拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を飽和NaHCO₃溶液（10mL）に溶解させ、DCM（3×20mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、塩水（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、65.1mg（41%の収率）の1-（4-（3-クロロ-2-（ピロリジン-1-イル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄） δ 7.92-8.22（m，1H），6.88-7.12（m，3H），6.58-6.85（m，1H），4.66-4.75（m，1H），3.61-4.20（m，4H），3.18-3.29（m，4H），2.04-2.25（m，2H），1.77-2.02（m，6H）。LCMS（ESI，m/z）：419 [M+H]⁺。

【0322】

実施例14：1-（4-（4-カルバモイル-3-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

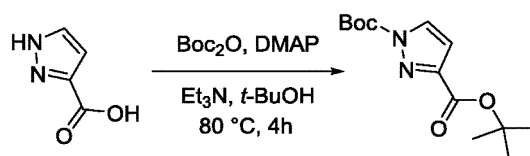
【化231】



10

工程1：ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化232】



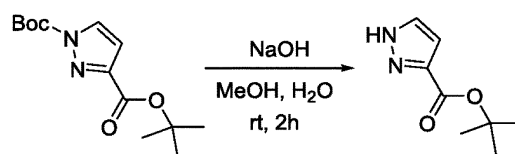
フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸（10.0 g、89.3 mmol、1.00当量）、DMAP（2.18 g、17.9 mmol、0.20当量）、トリエチルアミン（27.1 g、268 mmol、3.00当量）、二炭酸ジ-tert-ブチル（77.8 g、357 mmol、4.00当量）、tert-ブタノール（100 mL）を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を80 °Cで約4時間攪拌し、水（50 mL）でクエンチして、25.0 g（粗製）の1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：269 [M+H]⁺。

20

【0323】

工程2：tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化233】



30

フラスコに1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート（25.0 g、93.3 mmol、1.00当量）、水酸化ナトリウム（5.60 g、140 mmol、1.50当量）、水（80 mL）及びMeOH（240 mL）を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水（30 mL）でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.0 g（64%の収率）のtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：169 [M+H]⁺。

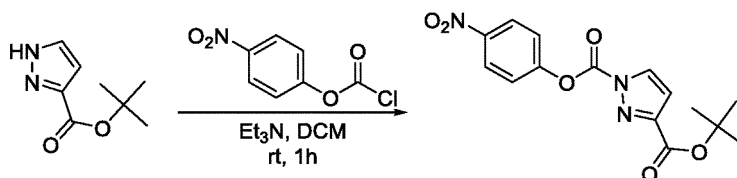
40

【0324】

工程3：3-（tert-ブチル）1-（4-ニトロフェニル）1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

50

【化 2 3 4】

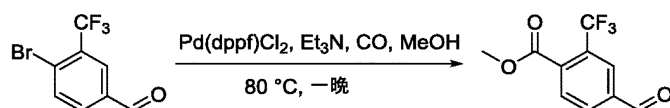


実施例 4、工程 3 に記載されるように、フラスコに *tert*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.00 g、11.9 mmol、1.00 当量)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.87 g、14.2 mmol、1.20 当量)、トリエチルアミン (3.61 g、35.7 mmol、3.00 当量) 及び DCM (20 mL) を充填して、3.90 g (粗製) の 3-*tert*-ブチル 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 334 [M+H]⁺。

【0 3 2 5】

工程 4：メチル 4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートの調製

【化 2 3 5】

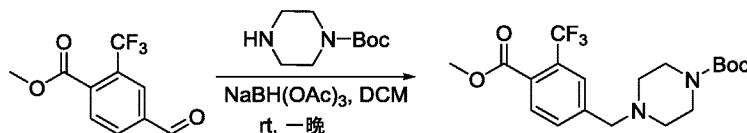


フラスコに 4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.61 g、6.36 mmol、1.00 当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (0.466 g、0.636 mmol、0.10 当量)、トリエチルアミン (1.93 g、19.1 mmol、3.00 当量) 及び MeOH (15 mL) を充填した。一酸化炭素 (10 気圧) を導入した。実施例 9、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、次に水 (30 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.00 g (68% の収率) のメチル 4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを黄色の油として得た。

【0 3 2 6】

工程 5：*tert*-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 3 6】



フラスコにメチル 4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (0.800 g、3.45 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.962 g、5.17 mmol、1.50 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.93 g、13.8 mmol、4.00 当量) を加えた。実施例 2、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (30 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、1.26 g (91% の収率) の *tert*-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺。

【0 3 2 7】

工程 6：4-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製

10

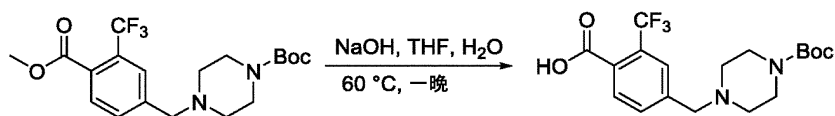
20

30

40

50

【化 2 3 7】

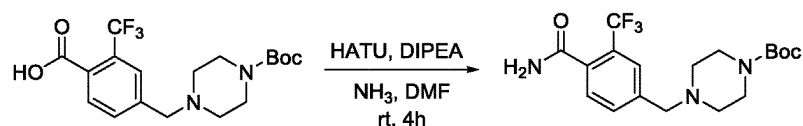


フラスコに *t*-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.21 g、3.01 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL)、水 (2 mL) 及び NaOH (2.41 g、60.2 mmol、20.00 当量) を充填した。得られた溶液を 60 °C で一晩撹拌した。HCl (1 M) を用いて、溶液の pH を 6 に調整した。得られた溶液を DCM (3 × 80 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、1.40 g (粗製) の 4-(4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸を白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 389 [M+H]⁺。

【0328】

工程 7: *t*-ブチル 4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 3 8】

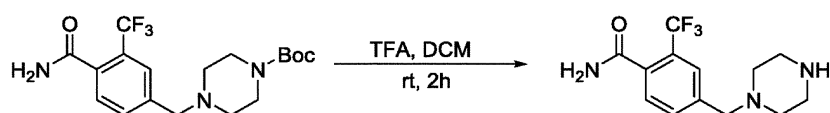


フラスコに 4-(4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.24 g、3.19 mmol、1.00 当量)、N, N, N', N'-テトラメチル-*O*-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2.43 g、6.39 mmol、2.00 当量)、DIPEA (1.24 g、12.8 mmol、4.00 当量)、DMF (10 mL) 及びアンモニア (1, 4-ジオキサン溶液中 0.5 M、63.8 mL、31.9 mmol、10.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.00 g (81% の収率) の *t*-ブチル 4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 388 [M+H]⁺。

【0329】

工程 8: 4-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

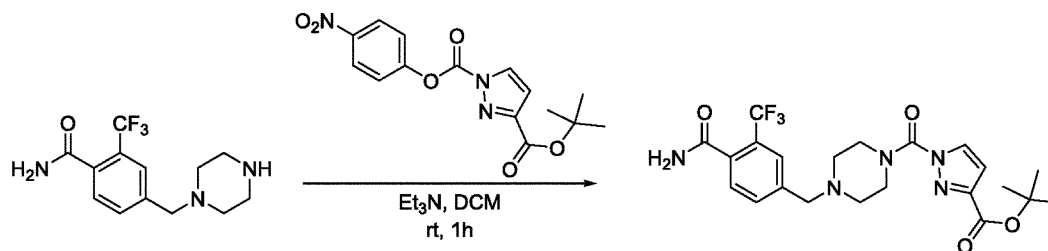
【化 2 3 9】



実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに *t*-ブチル 4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (520 mg、1.34 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (3 mL) を充填して、550 mg (粗製) の 4-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 288 [M+H]⁺。

【0330】

工程9： α -ブチル 1-(4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化240】



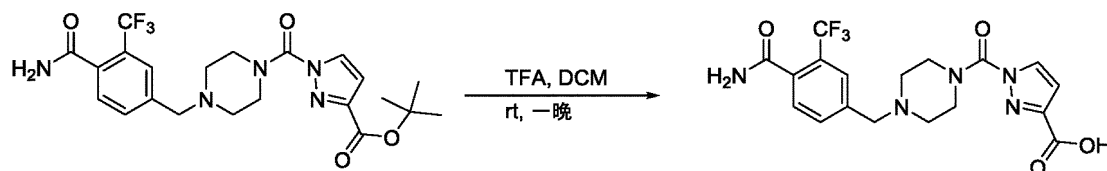
10

実施例4、工程3に記載されるように、フラスコに4-(ピペラジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(185mg、0.645mmol、1.00当量)、3- α -ブチル 1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(322mg、0.968mmol、1.50当量)、DCM(10mL)及びトリエチルアミン(261mg、2.58mmol、4.00当量)を充填した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、200mg(67%の収率)の α -ブチル 1-(4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 466 [M+H]⁺。

20

【0331】

工程10：1-(4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製
【化241】



30

実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1-(4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(200mg、0.430mmol、1.00当量)、DCM(15mL)、TFA(4mL)を充填した。粗生成物(280mg)を分取HPLCによって精製して、25.6mg(14%の収率)の1-(4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.14(d, J=2.7Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70(d, J=8.1Hz, 1H), 7.57(d, J=7.8Hz, 1H), 6.83(d, J=2.7Hz, 1H), 3.87(br, 4H), 3.72(s, 2H), 2.63-2.64(m, 4H). LCMS(ESI, m/z): 424 [M-H]⁻。

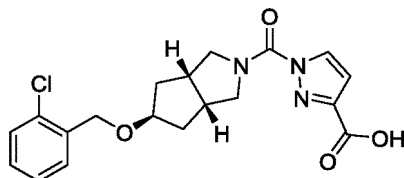
40

【0332】

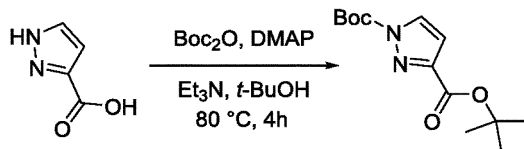
実施例15：1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

50

【化 2 4 2】



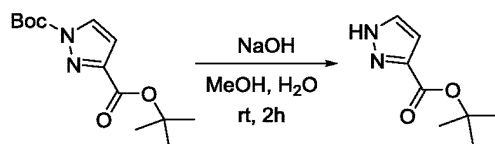
工程 1：ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製
【化 2 4 3】



フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸（10.0 g、89.3 mmol、1.00 当量）、DMAP（2.18 g、17.9 mmol、0.20 当量）、トリエチルアミン（27.1 g、268 mmol、3.00 当量）、二炭酸ジ-tert-ブチル（77.8 g、357 mmol、4.00 当量）、tert-ブタノール（100 mL）を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で約 4 時間攪拌し、水（50 mL）でクエンチして、25.0 g（粗製）の 1,3-ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：269 [M+H]⁺。

【0 3 3 3】

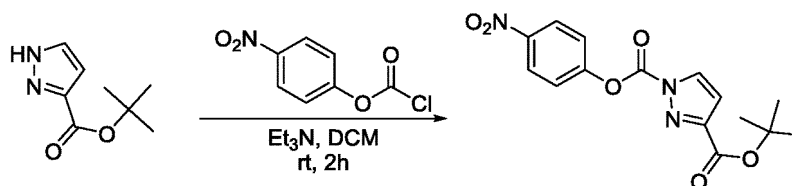
工程 2：tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化 2 4 4】



フラスコに 1,3-ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート（25.0 g、93.3 mmol、1.00 当量）、水酸化ナトリウム（5.60 g、140 mmol、1.50 当量）、水（80 mL）及び MeOH（240 mL）を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水（30 mL）でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.0 g（64% の収率）の tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：169 [M+H]⁺。

【0 3 3 4】

工程 3：3-（tert-ブチル）1-（4-ニトロフェニル）1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製
【化 2 4 5】



フラスコに tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（225 mg、1.3

10

20

30

40

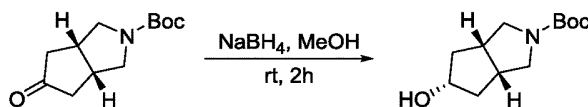
50

4 mmol、1.00当量)、DCM (10 mL) 及びトリエチルアミン (406 mg、4.01 mmol、3.00当量) を充填した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (296 mg、1.47 mmol、1.10当量) を 0℃ で加えて、500 mg (粗製) の 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 334 [M+H]⁺。

【0335】

工程 4: *t*-ブチルトランス-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートの調製

【化 246】

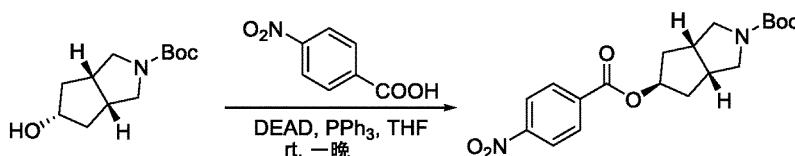


フラスコに *t*-ブチル (3*a*R, 6*a*S)-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレート (1.00 g、4.44 mmol、1.00当量) 及び MeOH (15 mL) を充填した。水素化ホウ素ナトリウム (0.507 g、13.4 mmol、3.00当量) を 0℃ で加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、0.950 g (94% の収率) の *t*-ブチルトランス-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 228 [M+H]⁺。

【0336】

工程 5: *t*-ブチルトランス-5-(4-ニトロベンゾイル)オキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートの調製

【化 247】



フラスコに窒素下で *t*-ブチルトランス-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレート (0.500 g、2.20 mmol、1.00当量)、4-ニトロ安息香酸 (0.735 g、4.40 mmol、2.00当量)、トリフェニルホスフィン (1.15 g、4.40 mmol、2.00当量) 及び THF (10 mL) を充填した。アゾジカルボン酸ジエチル (0.766 g、4.40 mmol、2.00当量) を 0℃ で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、0.540 g (65% の収率) の *t*-ブチルトランス-5-(4-ニトロベンゾイル)オキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 377 [M+H]⁺。

【0337】

工程 6: *t*-ブチルトランス-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートの調製

10

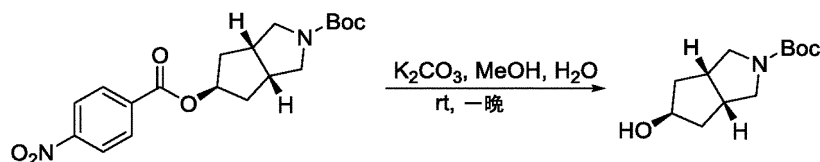
20

30

40

50

【化 2 4 8】

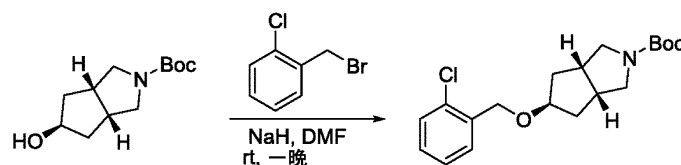


フラスコに α -ブチルトランス-5-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (540 mg、1.43 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (396 mg、2.87 mmol、2.00 当量)、MeOH (15 mL) 及び水 (5 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (15 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、270 mg (83% の収率) の α -ブチルトランス-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 228 [M+H]⁺。

【0338】

工程 7: α -ブチルトランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレートの調製

【化 2 4 9】

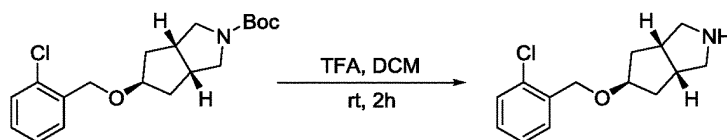


フラスコに α -ブチルトランス-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (270 mg、1.19 mmol、1.00 当量) 及び DMF (10 mL) を充填した。水素化ナトリウム (95.2 mg、鉢油中 60%、2.38 mmol、2.00 当量) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌した。1-(ブロモメチル)-2-クロロベンゼン (291 mg、1.42 mmol、1.20 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (15 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、380 mg (91% の収率) の α -ブチルトランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 352 [M+H]⁺。

【0339】

工程 8: トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールの調製

【化 2 5 0】



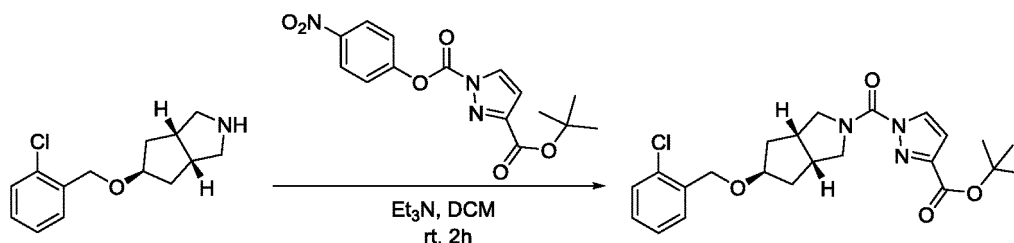
実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチルトランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カル

ボキシレート (380 mg、1.08 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填して、450 mg (粗製) のトランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 252 [M+H]⁺。

【0340】

工程9: α -ブチル 1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化251】

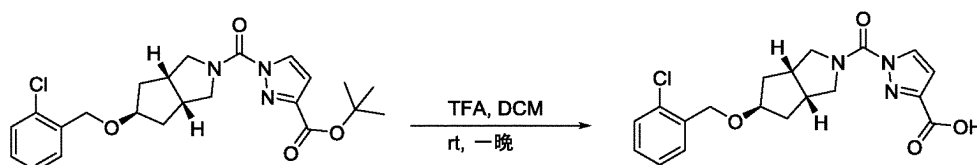


実施例4、工程3に記載されるように、フラスコにトランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (260 mg、1.03 mmol、1.00 当量)、3-(α -ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (448 mg、1.34 mmol、1.30 当量)、トリエチルアミン (314 mg、3.10 mmol、3.00 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、340 mg (74%の収率) の α -ブチル 1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 446 [M+H]⁺。

【0341】

工程10: 1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

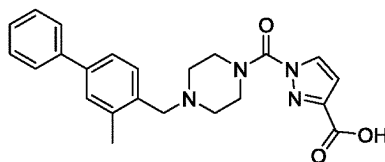
【化252】



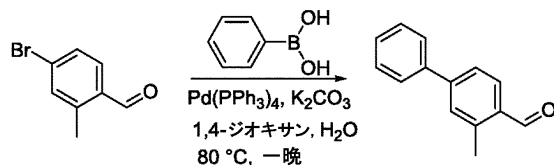
フラスコに α -ブチル 1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (210 mg、0.470 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。実施例1、工程5に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、66.2 mg (36%の収率) の 1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.74 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.40-4.20 (m, 4H), 2.92 (br, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 412 [M+Na]⁺。

【0342】

実施例 16：1-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
【化 253】



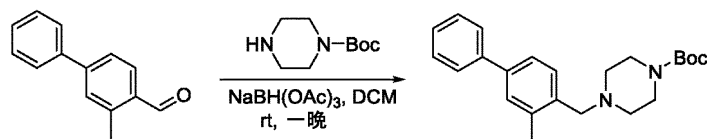
工程 1：3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒドの調製
【化 254】



フラスコに窒素下で 4-ブromo-2-メチルベンズアルデヒド (5.00 g、25.1 mmol、1.00 当量)、フェニルボロン酸 (3.98 g、32.6 mmol、1.30 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.90 g、2.51 mmol、0.10 当量)、炭酸カリウム (10.4 g、75.3 mmol、3.00 当量)、1,4-ジオキサン (200 mL) 及び水 (40 mL) を充填した。得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、次に水 (250 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3 × 250 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、4.79 g (97% の収率) の 3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒドを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 197 [M+H]⁺。

【0343】

工程 2：tert-ブチル 4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製
【化 255】



フラスコに 3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド (0.700 g、3.57 mmol、1.00 当量)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.797 g、4.28 mmol、1.20 当量) 及び DCM (20 mL) を充填した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.27 g、10.7 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例 2、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.00 g (76% の収率) の tert-ブチル 4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 367 [M+H]⁺。

【0344】

工程 3：1-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジンの調製

10

20

30

40

50

【化 2 5 6】

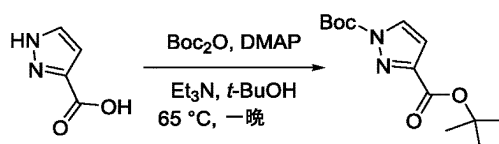


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに *t*-ブチル 4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.820 mmol、1.00 当量)、DCM (8 mL) 及び TFA (3 mL) を充填して、218 mg (粗製) の 1-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 267 [M+H]⁺。

【0345】

工程 4: ジ-*t*-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化 2 5 7】

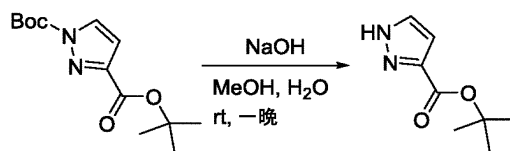


フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (10.0 g、89.3 mmol、1.00 当量)、DMAP (2.18 g、17.9 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (27.1 g、268 mmol、3.00 当量)、二炭酸ジ-*t*-ブチル (77.8 g、357 mmol、4.00 当量)、*t*-ブタノール (100 mL) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 80°C で約 4 時間攪拌し、水 (50 mL) でクエンチして、25.0 g (粗製) の 1,3-ジ-*t*-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 [M+H]⁺。

【0346】

工程 5: *t*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 5 8】



フラスコに 1,3-ジ-*t*-ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (25.0 g、93.3 mmol、1.00 当量)、水酸化ナトリウム (5.60 g、140 mmol、1.50 当量)、水 (80 mL) 及び MeOH (240 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.0 g (64% の収率) の *t*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0347】

工程 6: 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

10

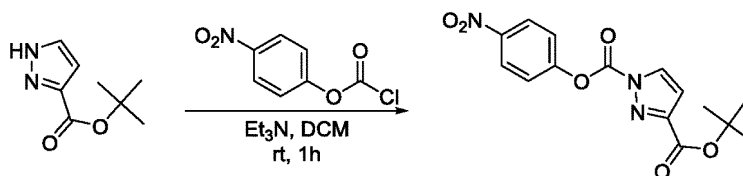
20

30

40

50

【化 2 5 9】

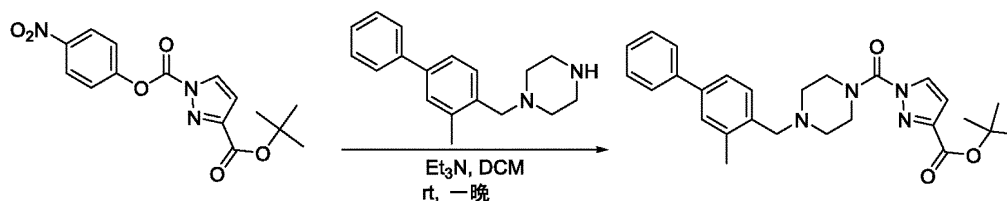


実施例 4、工程 3 に記載されるように、フラスコに *tert*-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.00 g、11.9 mmol、1.00 当量)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.87 g、14.2 mmol、1.20 当量)、トリエチルアミン (3.61 g、35.7 mmol、3.00 当量) 及び DCM (20 mL) を充填して、4.50 g (粗製) の 3-(*tert*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 334 $[M+H]^+$ 。

【0348】

工程 7: *tert*-ブチル 1-(4-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 6 0】

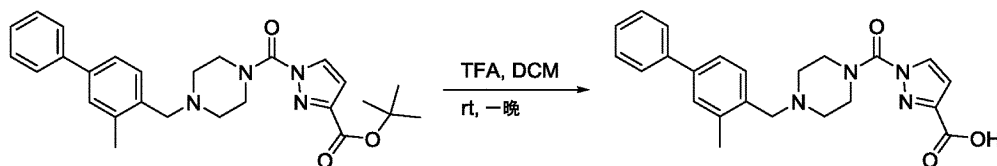


実施例 4、工程 3 に記載されるように、フラスコに 3-(*tert*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (218 mg、0.820 mmol、1.00 当量)、1-(4-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン (410 mg、1.23 mmol、1.50 当量)、DCM (5 mL) 及びトリエチルアミン (331 mg、3.27 mmol、4.00 当量) を充填した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、200 mg (53%の収率) の *tert*-ブチル 1-(4-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 461 $[M+H]^+$ 。

【0349】

工程 8: 1-(4-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 2 6 1】



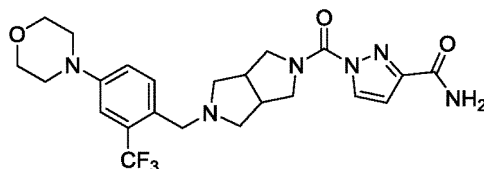
フラスコに *tert*-ブチル 1-(4-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (200 mg、0.430 mmol、1.00 当量)、DCM (5 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、粗生成物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に溶解させ、DCM (3×20 mL) で抽出して、87.1 mg (50%の収率) の 1-(4-(3-メ

チル- [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1
H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz
メタノール-d₄) δ 8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.29-7.46 (m, 6H), 6.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.97 (br, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.76 (br, 4H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 405 [M+H]⁺.

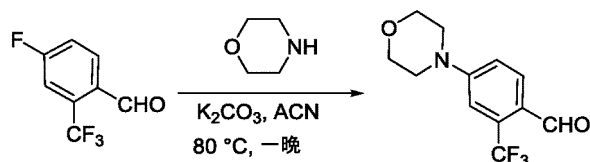
【0350】

実施例17: 1-(5-(4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化262】



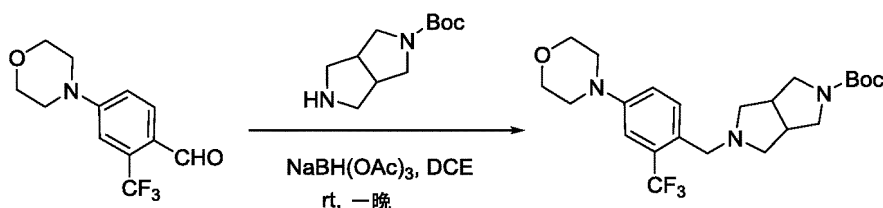
工程1: 4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製
【化263】



フラスコに窒素下でACN (100 mL)、モルホリン (4.50 g、51.7 mmol、1.00当量)、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (10.0 g、51.7 mmol、1.00当量) 及び炭酸カリウム (14.0 g、101 mmol、2.00当量) を充填した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、水 (150 mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、10.0 g (75% の収率) の4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 260 [M+H]⁺.

【0351】

工程2: t-ブチル 5-(4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製
【化264】



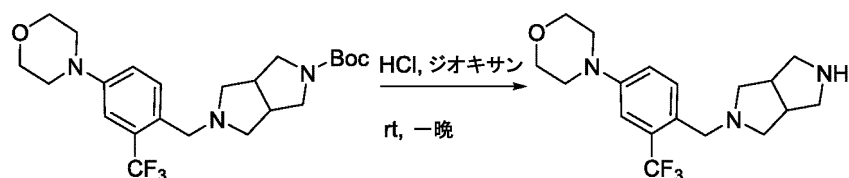
フラスコに4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (5.00 g、19.3 mmol、1.00当量)、t-ブチルオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2-カルボキシレート (4.10 g、19.3 mmol、1.00当量) 及びDCE (100 mL) を充填した。実施例2、工程3に記載されるように、混合物を室温で2時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8.20 g、38.7 m

mol、2.00当量)を加えた。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、6.00g(68%の収率)の**5-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン**の調製

【化265】

工程3: **5-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン**の調製

【化265】

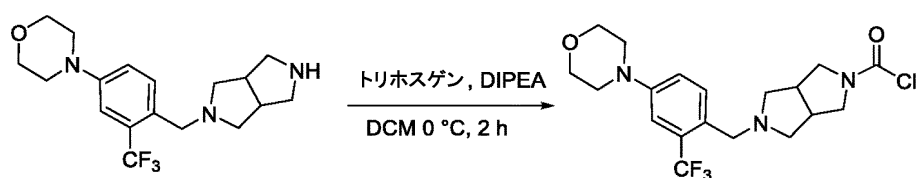


実施例2、工程4に記載されるように、フラスコに**5-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン** (6.00g、13.2mmol、1.00当量)、1,4-ジオキサン(100mL)及び濃HCl(20mL)を充填して、4.00g(粗製)の**4-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン**をピンク色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 356 [M+H]⁺。

【化266】

工程4: **5-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン**の調製

【化266】



フラスコに**4-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン** (1.00g、2.81mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及びトリホスゲン(0.335g、1.14mmol、0.40当量)を充填した。DIPEA(1.09g、8.45mmol、3.00当量)を0°Cで滴下して加えた。実施例1、工程3に記載されるように、得られた溶液を0°Cで約2時間攪拌し、水(5mL)でクエンチして、1.12g(粗製)の**5-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン**を黄色の油として得た。

【化267】

工程5: **1-(5-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド**の調製

10

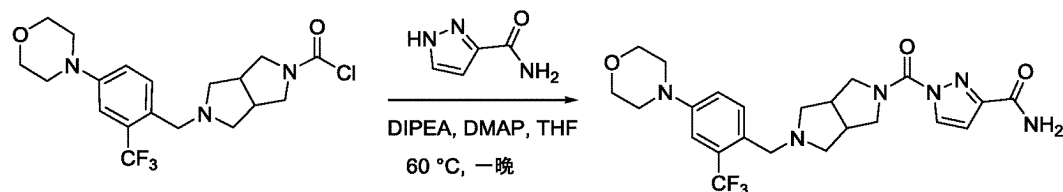
20

30

40

50

【化 2 6 7】

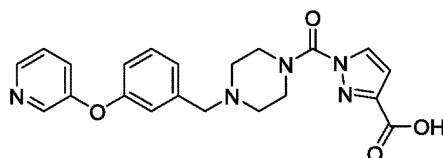


5-(4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボニルクロリド(235mg、0.560mmol、1.00当量)、1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(62.0mg、0.560mmol、1.00当量)、DIPEA(147mg、1.14mmol、2.00当量)、DMAP(14.0mg、0.110mmol、0.20当量)及びTHF(10mL)を充填した。実施例1、工程4に記載されるように、得られた溶液を60℃で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。粗生成物を分取HPLCによって精製して、35.8mg(13%の収率)の1-(5-(4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.30(d, J=2.6Hz, 1H), 7.50-7.60(m, 1H), 6.80-7.20(m, 3H), 6.60-6.80(brm, 1H), 5.56-5.70(br, 1H), 4.00-4.30(m, 2H), 3.60-3.90(m, 8H), 3.18-2.26(m, 4H), 2.80-3.00(m, 2H), 2.50-2.76(m, 4H). LCMS(ESI, m/z): 493[M+H]⁺.

【0355】

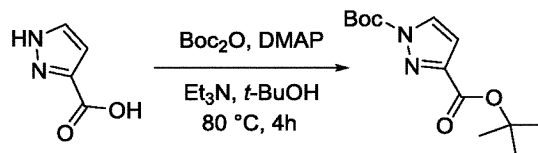
実施例18: 1-(4-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 2 6 8】



工程1: ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化 2 6 9】

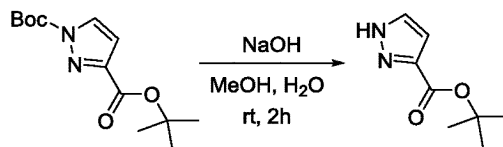


フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸(10.0g、89.3mmol、1.00当量)、DMAP(2.18g、17.9mmol、0.20当量)、トリエチルアミン(27.1g、268mmol、3.00当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル(77.8g、357mmol、4.00当量)、tert-ブタノール(100mL)を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を80℃で約4時間攪拌し、水(50mL)でクエンチして、25.0g(粗製)の1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを得た。LCMS(ESI, m/z): 269[M+H]⁺.

【0356】

工程2: tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 7 0】

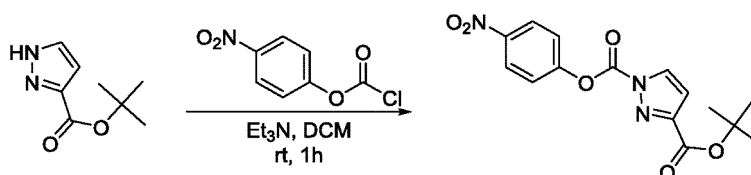


フラスコに1, 3-ジ-*tert*-ブチル1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (25.0 g、93.3 mmol、1.00 当量)、水酸化ナトリウム (5.60 g、140 mmol、1.50 当量)、水 (80 mL) 及び MeOH (240 mL) を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.0 g (64% の収率) の *tert*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 169 [M+H]⁺。

【0357】

工程3: 3-(*tert*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化 2 7 1】

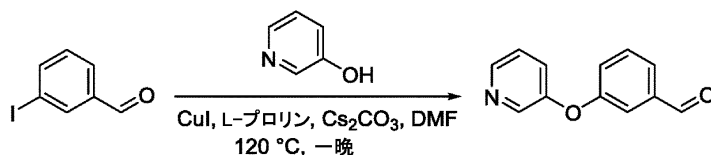


実施例4、工程3に記載されるように、フラスコに *tert*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.00 g、11.9 mmol、1.00 当量)、クロロギ酸4-ニトロフェニル (2.87 g、14.2 mmol、1.20 当量)、トリエチルアミン (3.61 g、35.7 mmol、3.00 当量) 及び DCM (20 mL) を充填して、3.90 g (粗製) の 3-*tert*-ブチル1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 334 [M+H]⁺。

【0358】

工程4: 3-(ピリジン-3-イルオキシ) ベンズアルデヒドの調製

【化 2 7 2】

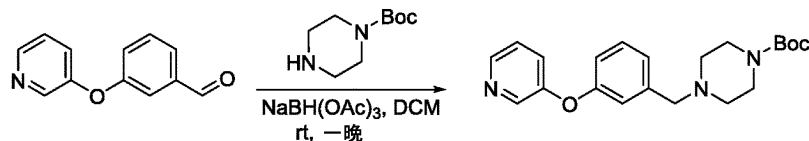


フラスコに窒素下で3-ヨードベンズアルデヒド (0.928 g、4.00 mmol、1.00 当量)、ヨウ化銅 (I) (0.152 g、0.800 mmol、0.20 当量)、L-プロリン (0.184 g、1.60 mmol、0.40 当量)、炭酸セシウム (3.91 g、12.0 mmol、3.00 当量)、ピリジン-3-オール (0.570 g、6.00 mmol、1.50 当量) 及び DMF (15 mL) を充填した。得られた溶液を120℃で一晩攪拌し、次に水 (15 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.160 g (20% の収率) の 3-(ピリジン-3-イルオキシ) ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 200 [M+H]⁺。

【0359】

工程5：*tert*-ブチル 4-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化273】

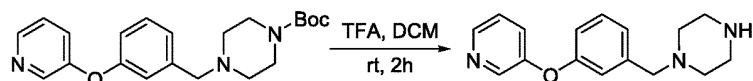


フラスコに3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンズアルデヒド（160mg、0.800mmol、1.00当量）、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（179mg、0.960mmol、1.20当量）及びDCM（15mL）を充填した。混合物を室温で2時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（678mg、3.20mmol、4.00当量）を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩撹拌し、次に水（20mL）でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、270mg（91%の収率）の*tert*-ブチル 4-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートを褐色の油として得た。

【0360】

工程6：1-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジンの調製

【化274】

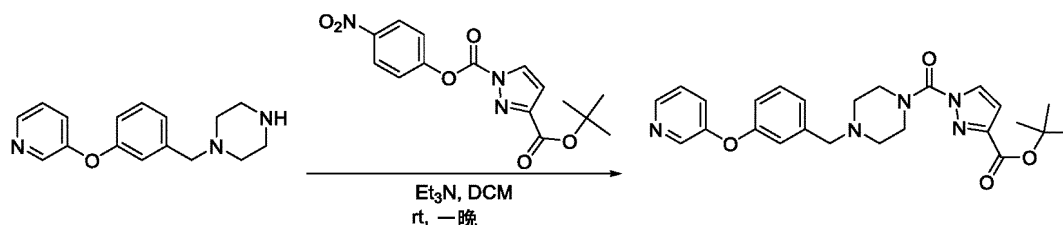


実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに*tert*-ブチル 4-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレート（270mg、0.730mmol、1.00当量）、DCM（15mL）及びTFA（3mL）を充填して、197mg（定量的）の1-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジンを黄色の油として得た。LCMS（ESI，m/z）：270 [M+H]⁺。

【0361】

工程7：*tert*-ブチル 1-（4-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

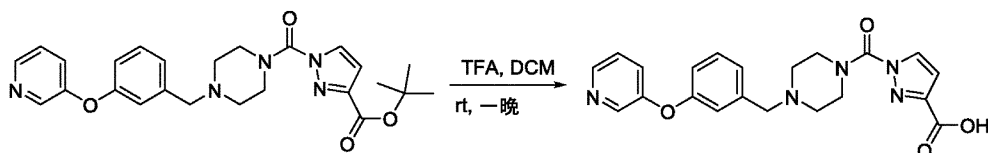
【化275】



フラスコに1-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジン（197mg、0.730mmol、1.00当量）、3-*tert*-ブチル 1-（4-ニトロフェニル）1*H*-ピラゾール-1，3-ジカルボキシレート（340mg、1.02mmol、1.40当量）、DCM（15mL）及びトリエチルアミン（222mg、2.19mmol、3.00当量）を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩撹拌し、次に水（20mL）でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、200mg（59%の収率）の*tert*-ブチル 1-（4-（3-（ピリジン-3-イルオキシ）ベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI，m/z）：464 [M+H]⁺。

【0362】

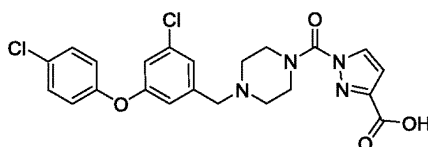
工程 8 : 1 - (4 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製
【化 2 7 6】



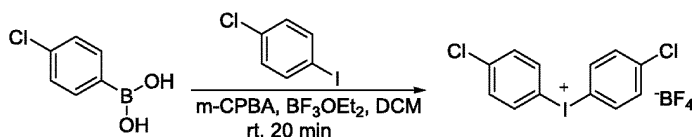
実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1 - (4 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (200 mg、0.430 mmol、1.00 当量)、DCM (15 mL) 及び TFA (3 mL) を充填した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、17.9 mg (10 % の収率) の 1 - (4 - (3 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.28 - 8.30 (m, 2 H), 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.20 - 7.22 (m, 1 H), 7.11 - 7.12 (m, 1 H), 6.96 - 7.00 (m, 1 H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 3.86 (br, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 2.57 - 2.60 (m, 4 H). LCMS (ESI, m/z) : 408 [$M + H$] $^+$.

【 0 3 6 3 】

実施例 19 : 1 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェノキシ) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
【化 2 7 7】



工程 1 : ビス (4 - クロロフェニル) ヨードニウムテトラフルオロボレーートの調製
【化 2 7 8】



フラスコに m -クロロ過安息香酸 (1.60 g、9.27 mmol、1.10 当量)、DCM (10 mL)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (3.58 g、25.2 mmol、3.00 当量) 及び 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン (2.00 g、8.39 mmol、1.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。次に、(4 - クロロフェニル) ボロン酸 (1.44 g、9.22 mmol、1.10 当量) を 0 $^\circ\text{C}$ で加えた。得られた溶液を室温で 20 分間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を研和して、3.00 g (78 % の収率) のビス (4 - クロロフェニル) ヨードニウムテトラフルオロボレーートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 349 [$M - \text{BF}_4$] $^+$.

【 0 3 6 4 】

工程 2 : ジ- α -ブチル 1 H - ピラゾール - 1, 3 - ジカルボキシレートの調製

10

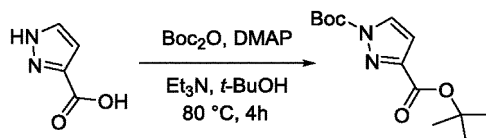
20

30

40

50

【化 2 7 9】

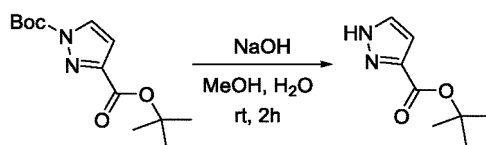


フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸（10.0 g、89.3 mmol、1.00当量）、DMAP（2.18 g、17.9 mmol、0.20当量）、トリエチルアミン（27.1 g、268 mmol、3.00当量）、二炭酸ジ-*t*-ブチル（77.8 g、357 mmol、4.00当量）、*t*-ブタノール（100 mL）を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を80 °Cで約4時間攪拌し、水（50 mL）でクエンチして、25.0 g（粗製）の1, 3-ジ-*t*-ブチル1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを得た。LCMS（ESI, m/z ）: 269 [M+H]⁺。

【0365】

工程3: *t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 8 0】

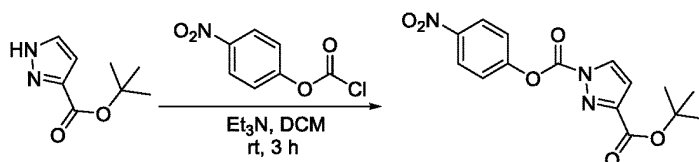


フラスコに1, 3-ジ-*t*-ブチル1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート（25.0 g、93.3 mmol、1.00当量）、水酸化ナトリウム（5.60 g、140 mmol、1.50当量）、水（80 mL）及びMeOH（240 mL）を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水（30 mL）でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.0 g（64%の収率）の*t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z ）: 169 [M+H]⁺。

【0366】

工程4: 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化 2 8 1】



実施例4、工程3に記載されるように、フラスコに*t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（208 mg、1.24 mmol、1.00当量）、DCM（10 mL）、クロロギ酸4-ニトロフェニル（264 mg、1.30 mmol、1.05当量）及びトリエチルアミン（378 mg、3.72 mmol、3.00当量）を充填して、450 mg（粗製）の3-*t*-ブチル1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）: 334 [M+H]⁺。

【0367】

工程5: *t*-ブチル4-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

10

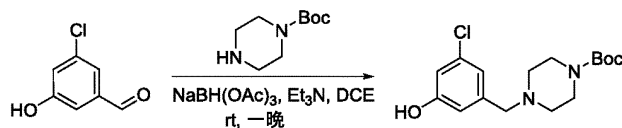
20

30

40

50

【化 2 8 2】

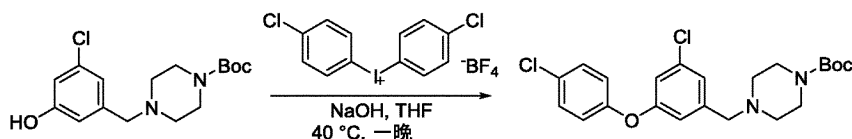


フラスコに3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (300 mg、1.92 mmol、1.00 当量)、DCE (10 mL)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (536 mg、2.88 mmol、1.50 当量) 及びトリエチルアミン (582 mg、5.76 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.21 g、5.76 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、460 mg (73% の収率) のtert-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0368】

工程6: tert-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 8 3】

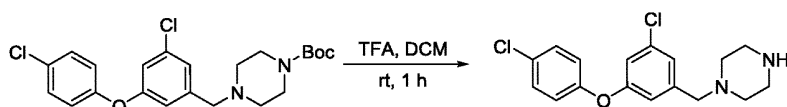


50 mL の丸底フラスコにtert-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.920 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL) 及びNaOH (40.4 mg、1.01 mmol、1.10 当量) を充填した。得られた溶液を0°Cで15分間攪拌した。次に、ビス(4-クロロフェニル)ヨードニウムテトラフルオロボレート (440 mg、1.01 mmol、1.10 当量) を加えた。得られた溶液を40°Cで一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、100 mg (25% の収率) のtert-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 437 [M+H]⁺。

【0369】

工程7: 1-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジンの調製

【化 2 8 4】

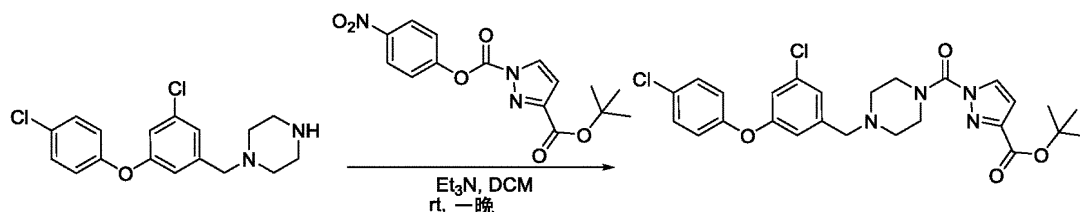


実施例1、工程5に記載されるように、フラスコにtert-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.229 mmol、1.00 当量)、DCM (5 mL) 及びTFA (1 mL) を充填して、80.0 mg (粗製) の1-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 337 [M+H]⁺。

【0370】

工程8: tert-ブチル1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)

ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化285】

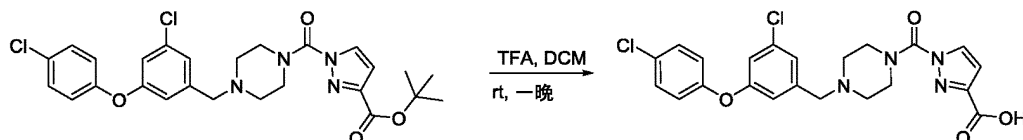


フラスコに1-[[3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル]メチル]ピペラジン(80.0mg、0.238mmol、1.00当量)、DCM(10mL)、3-tert-ブチル1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(159mg、0.476mmol、2.00当量)及びトリエチルアミン(72.1mg、0.714mmol、3.00当量)を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、100mg(79%の収率)のtert-ブチル1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 531 [M+H]⁺。

【0371】

工程9: 1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化286】



フラスコにtert-ブチル1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(70.0mg、0.132mmol、1.00当量)、DCM(5mL)及びTFA(1mL)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物をDCM(10mL)に溶解させた。実施例1、工程5に記載されるように、飽和NaHCO₃溶液を用いて、溶液のpH値を8に調整した。粗生成物(200mg)を分取HPLCによって精製して、15.4mg(25%の収率)の1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.14(d, J=2.7Hz, 1H), 7.35-7.43(m, 2H), 7.19(br, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 6.93-6.97(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.82(d, J=2.7Hz, 1H), 3.86(br, 4H), 3.60(s, 2H), 2.57-2.67(m, 4H)。LCMS(ESI, m/z): 475 [M+H]⁺。

【0372】

実施例20: 4-クロロ-1-(5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

10

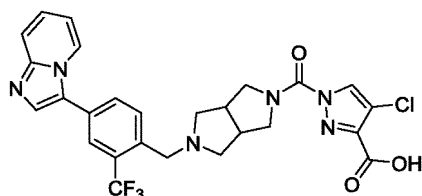
20

30

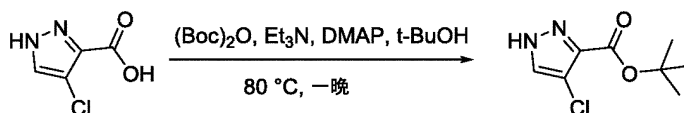
40

50

【化 2 8 7】

工程 1：*t*-ブチル 4-クロロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 8 8】

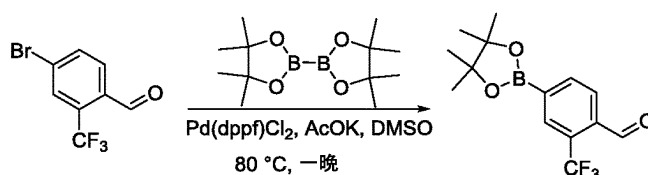


フラスコに 4-クロロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸 (2.00 g、13.6 mmol、1.00 当量)、二炭酸ジ-*t*-ブチル (11.9 g、54.5 mmol、4.00 当量)、DMAP (332 mg、2.72 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (4.12 g、40.8 mmol、3.00 当量)、*t*-BuOH (20 mL) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水 (50 mL) でクエンチした。残渣をクロマトグラフィーにかけて、260 mg (9% の収率) の *t*-ブチル 4-クロロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 203 [M+H]⁺。

【0373】

工程 2：4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

【化 2 8 9】



フラスコに窒素下で 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.00 g、7.90 mmol、1.00 当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (578 mg、0.790 mmol、0.10 当量)、酢酸カリウム (2.32 g、23.7 mmol、3.00 当量)、DMSO (30 mL)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (2.40 g、9.45 mmol、1.20 当量) を充填した。得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (3 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、2.00 g (84% の収率) の 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 301 [M+H]⁺。

【0374】

工程 3：4-(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

10

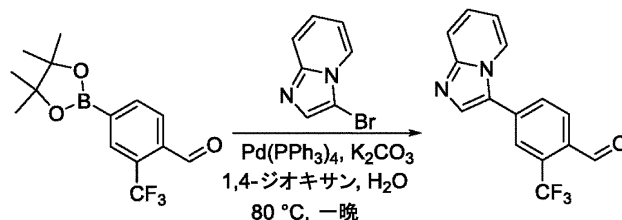
20

30

40

50

【化 2 9 0】

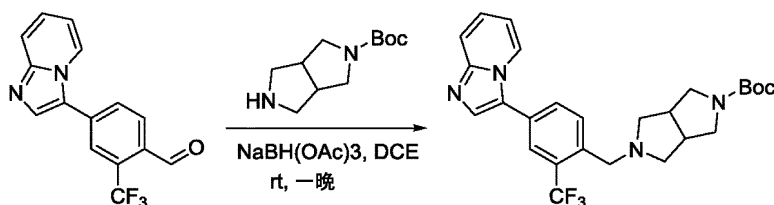


フラスコに窒素下で 4-(4-(4,4,4-トリフルオロベンジルイデンアミノ)フェニル)-2-(4,4,4-トリフルオロフェニル)ベンズアルデヒド (900 mg、3.00 mmol、1.00 当量)、3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (886 mg、4.50 mmol、1.50 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (173 mg、0.151 mmol、0.05 当量)、炭酸カリウム (1.24 g、8.97 mmol、3.00 当量)、1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (10 mL) を充填した。得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (3 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、740 mg (85% の収率) の 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 291 [M+H]⁺。

【0375】

工程 4: t-ブチル 5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート の調製

【化 2 9 1】



フラスコに 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (290 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、DCE (5 mL) 及び t-ブチルオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート (233 mg、1.10 mmol、1.10 当量) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。実施例 2、工程 3 に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (636 mg、3.00 mmol、3.00 当量) を加えた。残渣をクロマトグラフィーにかけて、430 mg (88% の収率) の t-ブチル 5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを淡黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 487 [M+H]⁺。

【0376】

工程 5: 3-(4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製

10

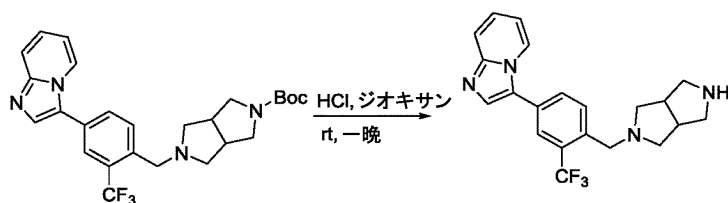
20

30

40

50

【化 2 9 2】

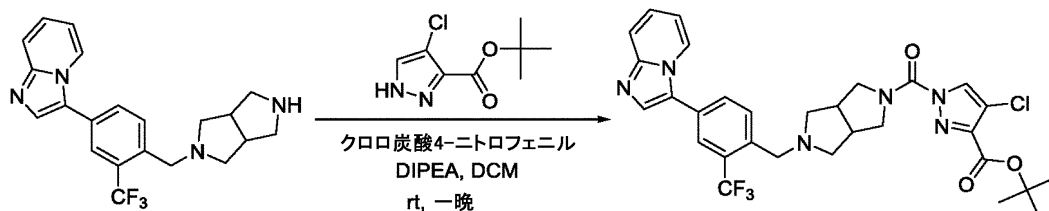


実施例 2、工程 4 に記載されるように、フラスコに *t*-ブチル 5-（4-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2（1H）-カルボキシレート（430mg、0.881mmol、1.00 当量）、ジオキサン（6mL）及び濃 HCl（1mL）を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、341mg（粗製）の 3-（4-（（ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2（1H）-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジンを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：387 [M+H]⁺。

【0377】

工程 6：*t*-ブチル 4-クロロ-1-（5-（4-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 9 3】



フラスコにクロロ炭酸 4-ニトロフェニル（212mg、1.05mmol、1.20 当量）、*tert*-ブチル 4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（212mg、1.05mmol、1.20 当量）及び DCM（5mL）を充填した。DIPEA（340mg、2.64mmol、3.00 当量）を 0℃で加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。3-（4-（（ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2（1H）-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾ [1, 2-a] ピリジン（340mg、0.881mmol、1.00 当量）を加えた。実施例 1、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（20mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、274mg（51%の収率）の *t*-ブチル 4-クロロ-1-（5-（4-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：615 [M+H]⁺。

【0378】

工程 7：4-クロロ-1-（5-（4-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

10

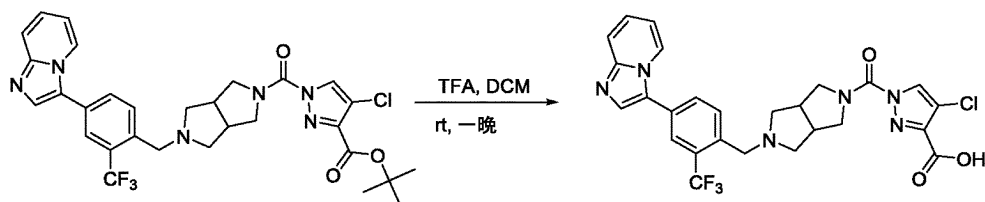
20

30

40

50

【化 2 9 4】

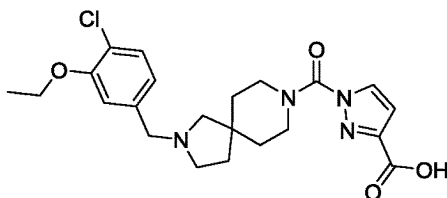


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに t -ブチル 4-クロロ-1-(5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (274 mg、0.45 mmol、1.00 当量)、DCM (5 mL) 及び TFA (1 mL) を充填した。粗生成物 (301 mg) を分取 HPLC によって精製して、101.1 mg (41% の収率) の 4-クロロ-1-(5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.23–8.29 (m, 2H), 7.92–8.02 (m, 2H), 7.75–7.79 (m, 3H), 7.27–7.32 (m, 1H), 6.93–7.00 (m, 1H), 3.86–4.37 (m, 4H), 3.72 (br, 2H), 2.62–3.04 (m, 5H), 2.40 (br, 1H). LCMS (ESI, m/z): 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0379】

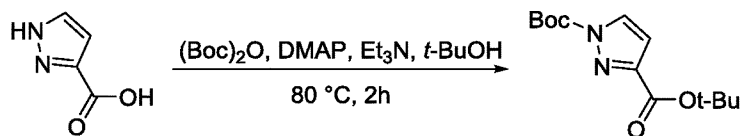
実施例 21: 1-(2-(4-クロロ-3-エトキシベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 2 9 5】



工程 1: ジ- t -ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化 2 9 6】

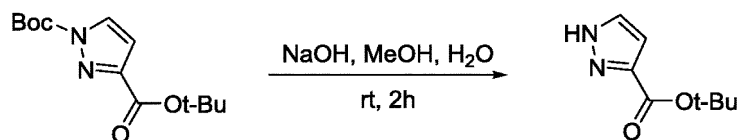


フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (22.4 g、200 mmol、1.00 当量)、 t -ブタノール (100 mL)、トリエチルアミン (60.6 g、599 mmol、3.00 当量)、DMAP (4.88 g、39.9 mmol、0.20 当量) 及び 二炭酸ジ- t -ブチル (174 g、797 mmol、4.00 当量) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で約 2 時間攪拌し、水 (100 mL) でクエンチして、62.5 g (粗製) の 1,3-ジ- t -ブチル 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0380】

工程 2: t -ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 2 9 7】

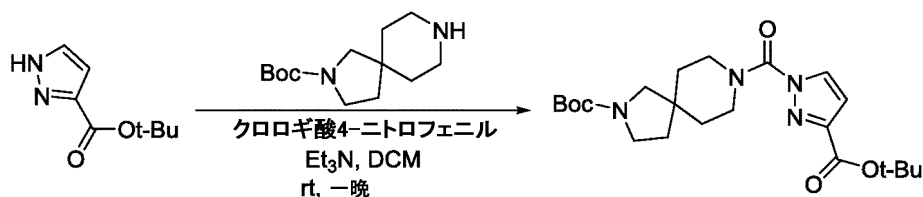


フラスコに1, 3-ジ-*t*-ブチル1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (62.5 g、233 mmol、1.00 当量)、MeOH (240 mL)、水 (80 mL) 及び水酸化ナトリウム (14.0 g、350 mmol、1.50 当量) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、16.2 g (41% の収率) の *t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 169 [M+H]⁺。

【0381】

工程 3: *t*-ブチル 8-(3-(*t*-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレートの調製

【化 2 9 8】

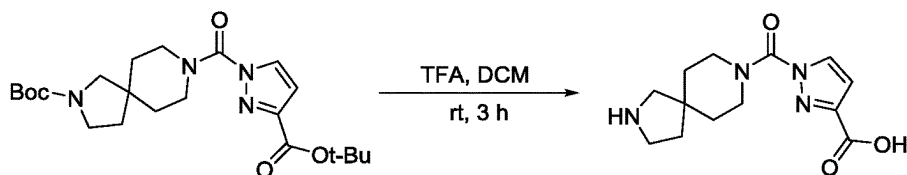


フラスコに *t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.52 g、15.0 mmol、1.50 当量)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (3.02 g、15.0 mmol、1.50 当量)、DCM (50 mL) 及びトリエチルアミン (3.03 g、29.9 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。*t*-ブチル 2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (2.40 g、9.99 mmol、1.00 当量) を加えた。実施例 4、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、4.16 g (96% の収率) の *t*-ブチル 8-(3-(*t*-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 435 [M+H]⁺。

【0382】

工程 4: 1-(2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 2 9 9】



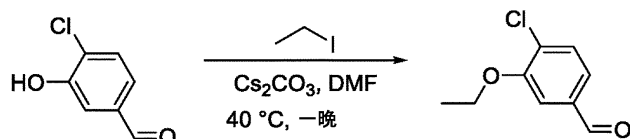
フラスコに *t*-ブチル 8-(3-(*t*-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (1740 mg、4.00 mmol、1.00 当量)、DCM (15 mL) 及び TFA (5 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1116 mg (

定量的)の1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 279 $[M+H]^+$ 。

【0383】

工程5: 4-クロロ-3-エトキシベンズアルデヒドの調製

【化300】



10

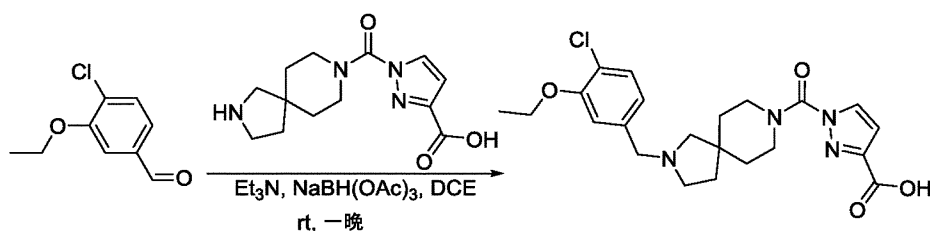
フラスコに4-クロロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド(785mg、5.01mmol、1.00当量)、DMF(10mL)、ヨードエタン(1560mg、10.0mmol、2.00当量)及び炭酸セシウム(4890mg、15.0mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を40°Cで一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、710mg(77%の収率)の4-クロロ-3-エトキシベンズアルデヒドを黄色の油として得た。 ^1H NMR(300MHz, クロロホルム- d) δ 9.94(s, 1H), 7.55(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.39(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 1.51(t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

20

【0384】

工程6: 1-(2-(4-クロロ-3-エトキシベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化301】



30

フラスコにDCE(10mL)中の4-クロロ-3-エトキシベンズアルデヒド(92.5mg、0.501mmol、1.00当量)、1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(278mg、1.00mmol、2.00当量)及びトリエチルアミン(152mg、1.50mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(318mg、1.50mmol、3.00当量)を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、飽和NaHCO₃溶液(10mL)でクエンチした。粗生成物(500mg)を分取HPLCによって精製して、92.9mg(41%の収率)の1-(2-(4-クロロ-3-エトキシベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, MeOH- d_4) δ 8.06(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.43(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.76(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 4.14-4.07(m, 2H), 3.86-3.69(m, 4H), 3.44(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.28(s, 2H), 2.07(t, $J=4.2$ Hz, 2H), 1.89-1.77(m, 4H), 1

40

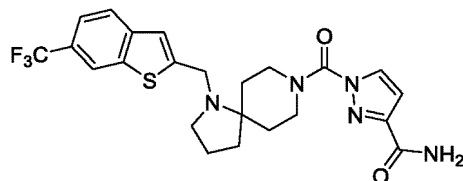
50

・ 41 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 447 [M+H]⁺.

【0385】

実施例 22: 1-(1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

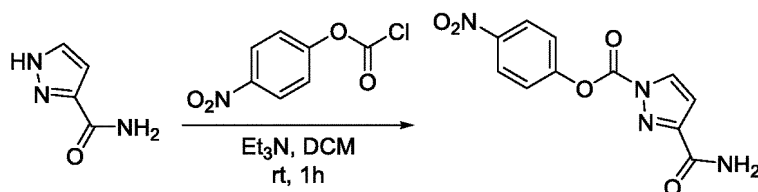
【化302】



10

工程 1: 4-ニトロフェニル 3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化303】



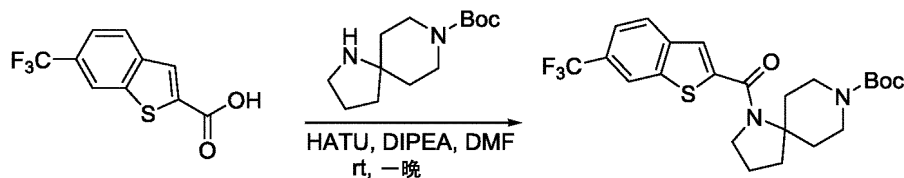
20

実施例 4、工程 3 に記載されるように、フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (73.4 mg, 0.660 mmol, 1.00 当量)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (159 mg, 0.790 mmol, 1.20 当量)、DCM (10 mL) 及びトリエチルアミン (200 mg, 1.98 mmol, 3.00 当量) を充填して、182 mg (粗製) の 4-ニトロフェニル 3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 277 [M+H]⁺.

【0386】

工程 2: t-ブチル 1-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【化304】



30

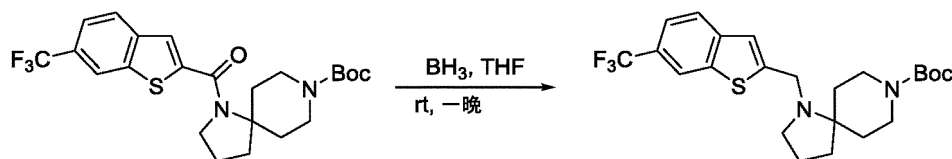
フラスコに 6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (0.492 g, 2.00 mmol, 1.00 当量)、t-ブチル 1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (0.720 g, 3.00 mmol, 1.50 当量)、DMF (10 mL)、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム (1.52 g, 4.00 mmol, 2.00 当量) 及び DIPEA (0.774 g, 6.00 mmol, 3.00 当量) を充填した。実施例 14、工程 7 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、800 mg (85% の収率) の t-ブチル 1-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 469 [M+H]⁺.

40

50

【0387】

工程3： α -ブチル 1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製
【化305】



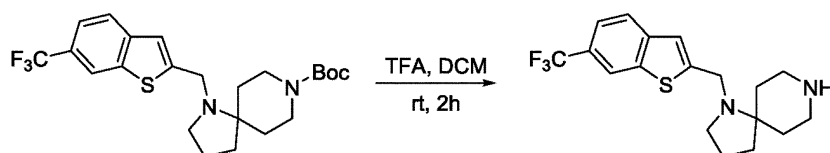
10

フラスコに α -ブチル 1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (300 mg、0.640 mmol、1.00 当量)、THF (3 mL) 及びボラン (THF 溶液中 1 M、2.56 mL、2.56 mmol、4.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。MeOH (20 mL) を加え、得られた混合物を 60 °C で 1 時間撹拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、200 mg (69% の収率) の α -ブチル 1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 455 [M+H]⁺。

20

【0388】

工程4：1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカンの調製
【化306】



30

フラスコに α -ブチル 1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (200 mg、0.440 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌し、減圧下で濃縮して、156 mg (定量的) の 1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 355 [M+H]⁺。

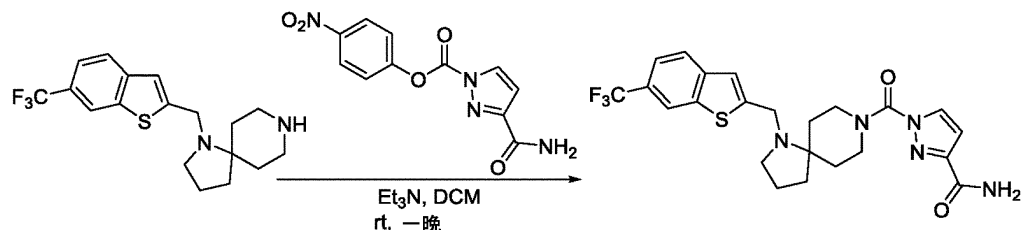
【0389】

工程5：1-((1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)の調製

40

50

【化 3 0 7】

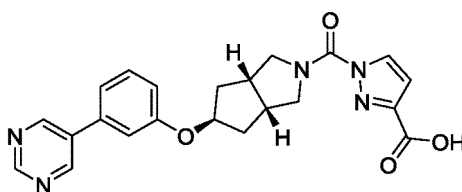


フラスコに1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(156mg、0.440mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニル3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(182mg、0.660mmol、1.50当量)、DCM(10mL)及びトリエチルアミン(133mg、1.32mmol、3.00当量)を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水(20mL)でクエンチした。粗生成物(200mg)を分取HPLCによって精製して、80.6mg(37%の収率)の1-[[1-[[6-(トリフルオロメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル]メチル]-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.09(d, J=2.7Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.74(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.7Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.91(d, J=2.7Hz, 1H), 6.64(br, 1H), 5.47(br, 1H), 4.60-4.47(m, 2H), 3.96(s, 2H), 3.15(t, J=12.9Hz, 2H), 2.85(t, J=6.3Hz, 2H), 2.01-1.78(m, 6H), 1.62-1.57(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 492[M+H]⁺.

【0390】

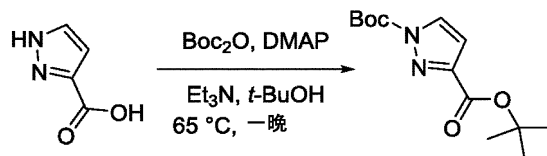
実施例23: 1-(トランス-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 3 0 8】



工程1: ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化 3 0 9】



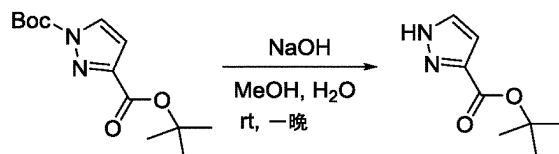
フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸(20.0g、179mmol、1.00当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル(158g、714mmol、4.00当量)、DMA P(4.35g、35.7mmol、0.20当量)、トリエチルアミン(54.1g、536mmol、3.00当量)及びtert-ブタノール(200mL)を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を65°Cで一晩攪拌し、水(200mL)

によってクエンチして、20.0 g (粗製) の 1, 3-ジ-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。

【0391】

工程2: *t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化310】



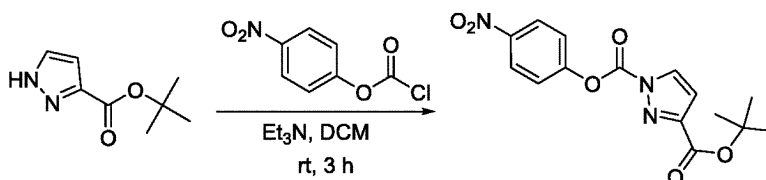
10

フラスコに 1, 3-ジ-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、水酸化ナトリウム (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (40 mL) でクエンチして、6.70 g (粗製) の *t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0392】

工程3: 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化311】



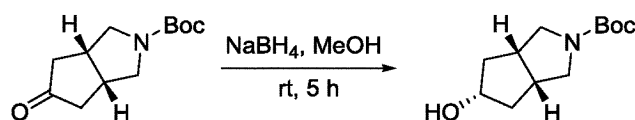
20

フラスコに *t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (1.68 g、9.9 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL) 及びトリエチルアミン (3.03 g、29.9 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.42 g、12.0 mmol、1.20 当量) を 0°C で加えて、3.33 g (粗製) の 3-*t*-ブチル 1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート を黄色の固体として得た。

【0393】

工程4: *t*-ブチル (3*a*R, 5*r*, 6*a*S) - 5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*) -カルボキシレートの調製

【化312】



30

40

フラスコに *t*-ブチル (3*a*R, 6*a*S) - 5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*) -カルボキシレート (3.00 g、13.3 mmol、1.00 当量)、MeOH (20 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.760 g、20.1 mmol、1.50 当量) を充填した。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。実施例 15、工程 4 に記載されるように、得られた混合物を水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、3.01 g (

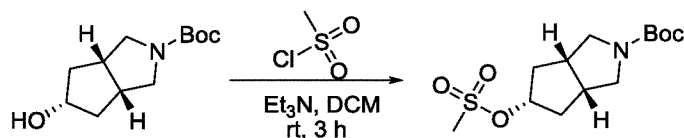
50

粗製) の *t*-ブチル (3 *a* R, 5 *r*, 6 *a* S) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) - カルボキシレート を白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 228 [M+H]⁺。

【0394】

工程5: *t*-ブチル (3 *a* R, 5 *r*, 6 *a* S) - 5 - ((メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) - カルボキシレートの調製

【化313】



10

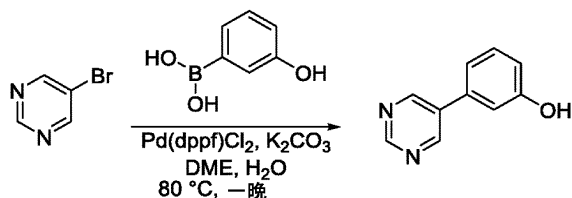
フラスコに *t*-ブチル (3 *a* R, 5 *r*, 6 *a* S) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) - カルボキシレート (1.00 g, 4.40 mmol, 1.00 当量)、DCM (20 mL) 及びトリエチルアミン (1.34 g, 13.2 mmol, 3.00 当量) を充填した。実施例11、工程3に記載されるように、メタンスルホニルクロリド (0.608 g, 5.28 mmol, 1.20 当量) を0℃で滴下して加えて、1.34 g (粗製) の *t*-ブチル (3 *a* R, 5 *r*, 6 *a* S) - 5 - ((メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) - カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 306 [M+H]⁺。

20

【0395】

工程6: 3 - (ピリミジン-5-イル) フェノールの調製

【化314】



30

バイアルに 5-ブロモピリミジン (1.58 g, 10.0 mmol, 1.00 当量)、(3-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (2.07 g, 15.0 mmol, 1.50 当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (0.731 g, 1.00 mmol, 0.10 当量)、炭酸カリウム (4.14 g, 30.0 mmol, 3.00 当量)、エチレングリコールジメチルエーテル (16 mL) 及び水 (4 mL) を充填した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (1/1) 上でクロマトグラフィーにかけて、1.27 g (74%の収率) の 3-(ピリミジン-5-イル) フェノールを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 173 [M+H]⁺。

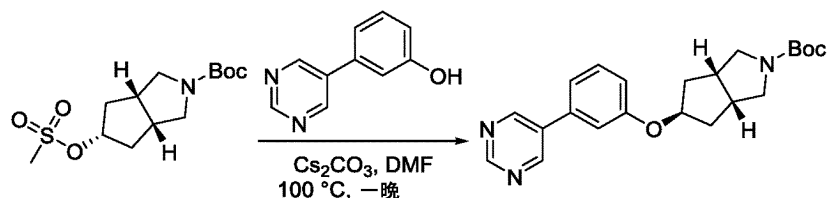
40

【0396】

工程7: *t*-ブチル (3 *a* R, 5 *s*, 6 *a* S) - 5 - (3 - (ピリミジン-5-イル) フェノキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) - カルボキシレートの調製

50

【化 3 1 5】

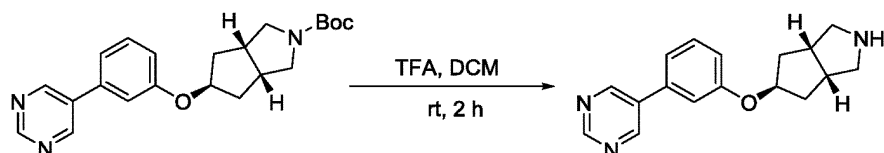


バイアルに 3-(ピリミジン-5-イル)フェノール (206 mg、1.20 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブチル (3aR, 5r, 6aS)-5-(メタンスルホニルオキシ)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート (366 mg、1.20 mmol、1.00 当量)、炭酸セシウム (782 mg、2.40 mmol、2.00 当量) 及び DMF (15 mL) を充填した。実施例 13、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を 100 °C で一晩攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、320 mg (70% の収率) の *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 382 [M+H]⁺。

【0397】

工程 8: (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールの調製

【化 3 1 6】

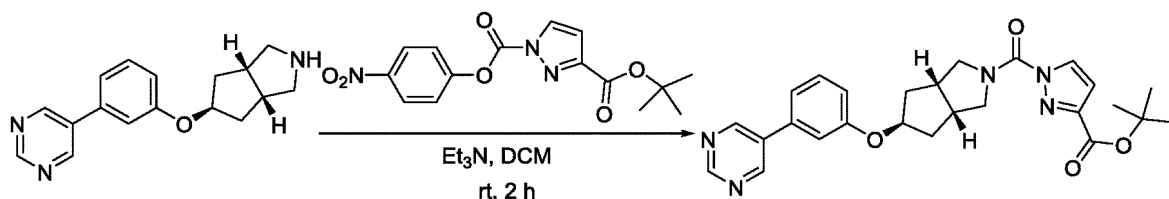


バイアルに *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (200 mg、0.520 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (5 mL) を充填した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、147 mg (定量的) の (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 282 [M+H]⁺。

【0398】

工程 9: *tert*-ブチル 1-(トランス-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 3 1 7】



バイアルに (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (147 mg、0.520 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (263 mg、2.60 mmol、5.00 当量)、3-

【 0 3 9 9 】

10

Chemical reaction scheme showing the conversion of a tert-butyl ester to a carboxylic acid. The starting material is a bicyclic molecule with a 4-(pyrimidin-2-yl)phenoxy group and a tert-butyl 1H-pyrazole-5-carboxylate group. Reagents: TFA, DCM, rt, overnight. The product is the corresponding carboxylic acid where the tert-butyl group has been removed.

20

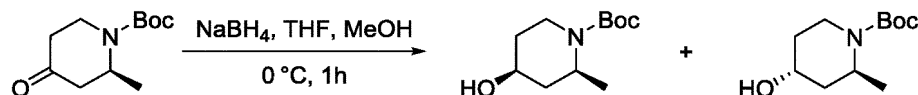
30

CN1CC[C@H](C1C(=O)N2C=CC=C2)N(C)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3

40

50

【化 3 2 0】



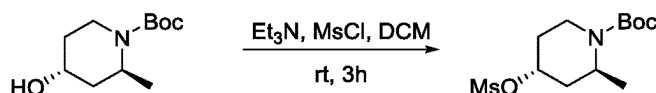
フラスコに *t*-ブチル (2*S*) - 2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g、46.9 mmol、1.00 当量) 及び THF (36 mL) を充填した。水素化ホウ素ナトリウム (1.07 g、28.2 mmol、0.60 当量) 及び MeOH (12 mL) を 0°C で滴下して加えた。実施例 15、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を 0°C で約 1 時間攪拌し、水 (50 mL) でクエンチした。粗生成物 (11.0 g) を分取 HPLC によって精製して、4.90 g (49% の収率) の *t*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として (LCMS (ESI, *m/z*): 216 [M+H]⁺) 及び 4.10 g (41% の収率) の *t*-ブチル (2*S*, 4*R*) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 216 [M+H]⁺。

10

【0401】

工程 2: *t*-ブチル (2*S*, 4*R*) - 2-メチル-4-((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 3 2 1】



20

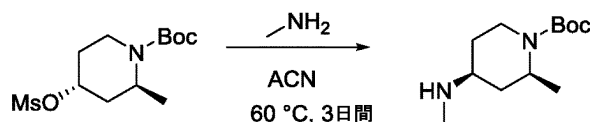
フラスコに *t*-ブチル (2*S*, 4*R*) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg、2.79 mmol、1.00 当量)、DCM (15 mL) 及びトリエチルアミン (845 mg、8.35 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例 11、工程 3 に記載されるように、メタンスルホニルクロリド (417 mg、3.63 mmol、1.30 当量) を 0°C で滴下して加えて、817 mg (粗製) の *t*-ブチル (2*S*, 4*R*) - 2-メチル-4-((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 294 [M+H]⁺。

30

【0402】

工程 3: *t*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 2-メチル-4-(メチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 3 2 2】



40

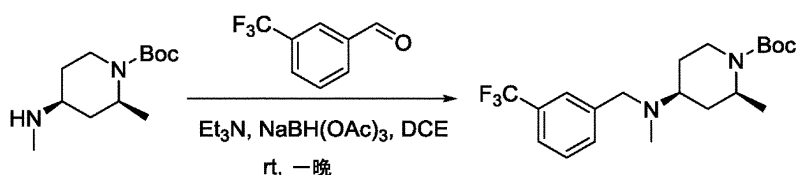
フラスコに *t*-ブチル (2*S*, 4*R*) - 4-(メタンスルホニルオキシ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (817 mg、2.78 mmol、1.00 当量)、ACN (10 mL) 及びメチルアミン (2.2 mL、27.8 mmol、10.0 当量、水中 40%) を充填した。得られた溶液を 60°C で 3 日間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、420 mg (66% の収率) の *t*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 2-メチル-4-(メチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 229 [M+H]⁺。

【0403】

工程 4: *t*-ブチル (2*S*, 4*S*) - 2-メチル-4-(メチル (3-(トリフルオロメ

50

チル) ベンジル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化323】

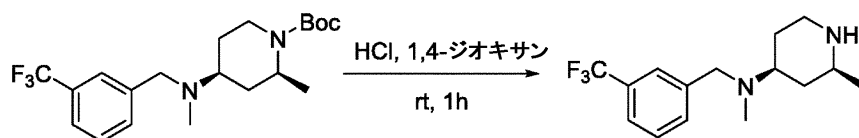


フラスコに3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(264mg、1.52mmol、1.00当量)、 α -ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(380mg、1.66mmol、1.10当量)、DCE(10mL)及びトリエチルアミン(460mg、4.55mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。実施例2、工程3に記載されるように、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(967mg、4.56mmol、3.00当量)を加えて、粗生成物を得た。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、400mg(68%の収率)の α -ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 387 [M+H]⁺。

【0404】

工程5:(2S, 4S)-N, 2-ジメチル-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミンの調製

【化324】

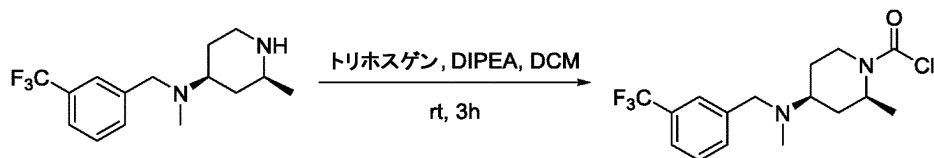


フラスコに α -ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(400mg、1.04mmol、1.00当量)、1,4-ジオキサン(10mL)及び濃塩酸(2.5mL)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、296mg(定量的)の(2S, 4S)-N, 2-ジメチル-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミンを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 287 [M+H]⁺。

【0405】

工程6:(2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化325】



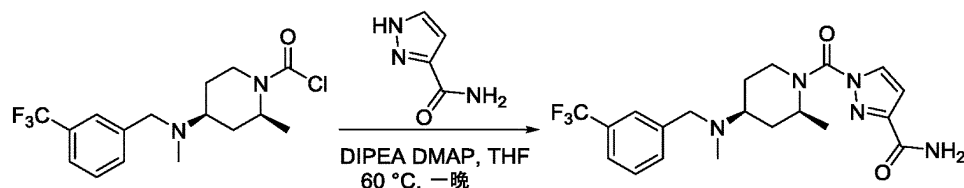
フラスコに窒素下で(2S, 4S)-N, 2-ジメチル-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン(296mg、1.03mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及びトリホスゲン(154mg、0.520mmol、0.50当量)を充填した。DIPEA(402mg、3.12mmol、3.00当量)を0℃で滴下して加えた。実施例1、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、水(10mL)でクエンチして、362mg(粗製)の(2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1

ーカルボニルクロリドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 349 [M+H]⁺。

【0406】

工程7: 1-((2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化326】



10

フラスコに((2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド(181mg、0.520mmol、1.00当量)、1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(86.6mg、0.780mmol、1.50当量)、THF(10mL)、DMAP(12.7mg、0.104mmol、0.20当量)及びDIPEA(201mg、1.56mmol、3.00当量)を充填した。実施例1、工程4に記載されるように、得られた溶液を60℃で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。粗生成物(300mg)を分取HPLCによって精製して、54.6mg(25%の収率)の1-((2S, 4S)-2-メチル-4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを白色の半固体として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.09(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.53-7.51(m, 2H), 7.46-7.41(m, 1H), 6.90(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.68(br, 1H), 5.61(br, 1H), 4.32-4.21(m, 1H), 4.14-4.07(m, 1H), 3.64(br, 2H), 3.52-3.42(m, 1H), 2.82(br, 1H), 2.20(s, 3H), 2.07-2.03(m, 2H), 1.83-1.73(m, 2H), 1.48(d, $J=6.3$ Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 424 [M+H]⁺。

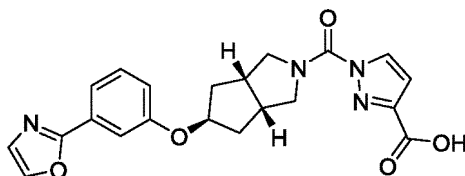
20

30

【0407】

実施例25: 1-(トランス-5-(3-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

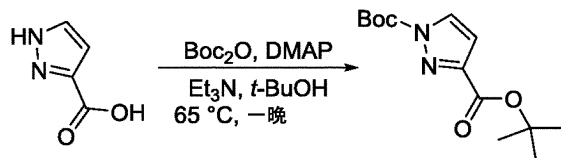
【化327】



40

工程1: ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化328】



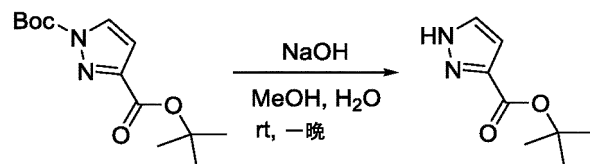
50

フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸(20.0g、179mmol、1.00当量)、二炭酸ジ-*t*-ブチル(158g、714mmol、4.00当量)、DMA P(4.35g、35.7mmol、0.20当量)、トリエチルアミン(54.1g、536mmol、3.00当量)及び*t*-ブタノール(200mL)を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を65℃で一晩攪拌し、水(200mL)によってクエンチして、20.0g(粗製)のジ-*t*-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(黄色の油)として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 $[M+H-Boc]^+$ 。

【0408】

工程2: *t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化329】

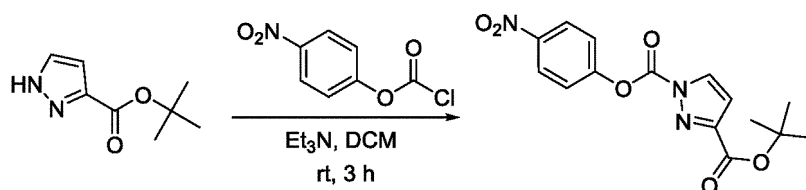


フラスコにジ-*t*-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(20.0g、74.6mmol、1.00当量)、MeOH(80mL)、水酸化ナトリウム(10.0g、250mmol、3.35当量)及び水(40mL)を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(40mL)によってクエンチして、6.70g(粗製)の*t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 $[M+H]^+$ 。

【0409】

工程3: 3-(*t*-ブチル)1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化330】

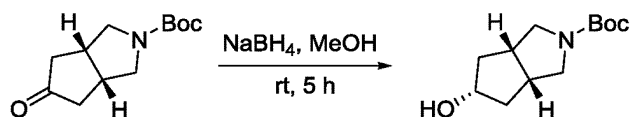


フラスコに*t*-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.68g、9.99mmol、1.00当量)、DCM(20mL)及びトリエチルアミン(3.03g、29.9mmol、3.00当量)を充填した。クロロギ酸4-ニトロフェニル(2.42g、12.0mmol、1.20当量)を0℃で加えた。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.33g(粗製)の3-(*t*-ブチル)1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。

【0410】

工程4: *t*-ブチル(3*a*R, 5*r*, 6*a*S)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレートの調製

【化331】



10

20

30

40

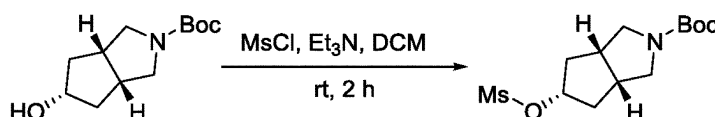
50

フラスコに (3aR, 6aS) -*t*-ブチル 5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (3.00 g、13.3 mmol、1.00 当量)、MeOH (20 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.760 g、20.1 mmol、1.50 当量) を充填した。実施例 15、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.01 g (粗製) の *t*-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 228 [M+H]⁺。

【0411】

工程 5: *t*-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-((メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートの調製

【化 332】

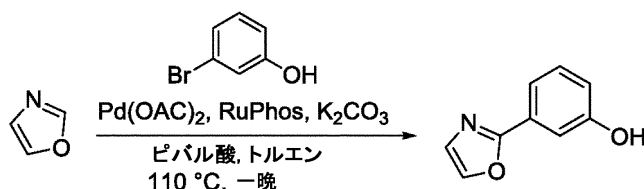


バイアルに *t*-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (200 mg、0.881 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (267 mg、2.64 mmol、3.00 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。メタンスルホニルクロリド (152 mg、1.32 mmol、1.50 当量) を 0℃ で滴下して加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。実施例 11、工程 3 に記載されるように、混合物を水 (10 mL) によってクエンチし、DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、268 mg (粗製) の *t*-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-((メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートを黄色の油として得た。

【0412】

工程 6: 3-(オキサゾール-2-イル) フェノールの調製

【化 333】

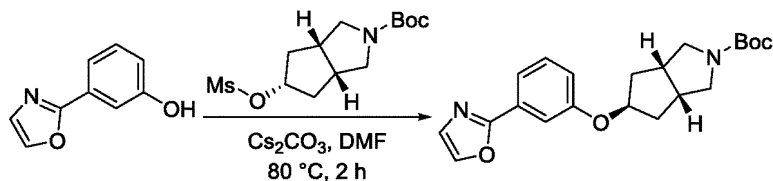


フラスコに 1,3-オキサゾール (1.00 g、14.5 mmol、1.00 当量)、3-ブロモフェノール (1.25 g、7.25 mmol、0.50 当量)、炭酸カリウム (6.00 g、43.5 mmol、3.00 当量)、ピバル酸 (0.592 g、5.80 mmol、0.40 当量) 及びトルエン (100 mL) を充填した。酢酸パラジウム (II) (0.326 g、1.45 mmol、0.10 当量) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (1.35 g、2.90 mmol、0.20 当量) を窒素雰囲気下に加えた。得られた溶液を 110℃ で一晩攪拌した。混合物を水 (20 mL) によってクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (3×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.220 g (9% の収率) の 3-(オキサゾール-2-イル) フェノールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 162 [M+H]⁺。

【0413】

工程 7: α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - (3 - (オキサゾール-2-イル) フェノキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートの調製

【化 3 3 4】

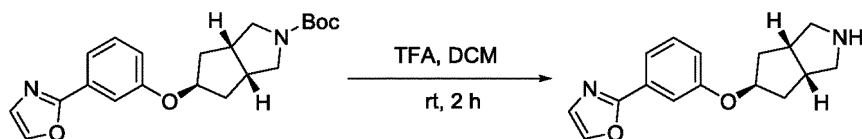


バイアルに 3 - (オキサゾール-2-イル) フェノール (142 mg、0.88 mmol、1.00 当量)、炭酸セシウム (860 mg、2.63 mmol、3.00 当量)、 α -ブチル (3aR, 5r, 6aS) - 5 - ((メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレート (268 mg、0.881 mmol、1.00 当量) 及び DMF (15 mL) を充填した。得られた溶液を 80 °C で約 2 時間攪拌した。実施例 13、工程 4 に記載されるように、混合物を水 (10 mL) によってクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、105 mg (32% の収率) の α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - (3 - (オキサゾール-2-イル) フェノキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 371 [M+H]⁺。

【0414】

工程 8: 2 - (3 - ((3aR, 5s, 6aS) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) オキシ) フェニル) オキサゾールの調製

【化 3 3 5】

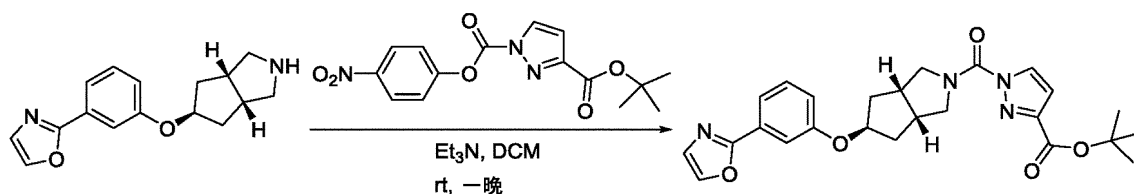


実施例 1、工程 5 に記載されるように、バイアルに α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - (3 - (オキサゾール-2-イル) フェノキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレート (105 mg、0.284 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (10 mL) を充填して、76.6 mg (定量的) の 2 - (3 - ((3aR, 5s, 6aS) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) オキシ) フェニル) オキサゾールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 271 [M+H]⁺。

【0415】

工程 9: α -ブチル 1 - ((3aR, 5s, 6aS) - 5 - (3 - (オキサゾール-2-イル) フェノキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル) - 1H - ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 3 3 6】



10

20

30

40

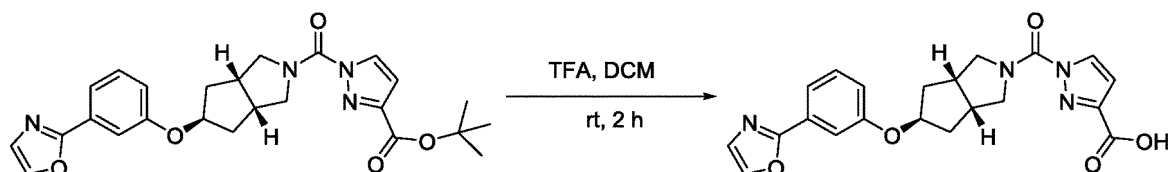
50

バイアルに 2-((3-((3aR, 5s, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)オキシ)フェニル)オキサゾール(76.6mg、0.284mmol、1.00当量)、トリエチルアミン(115mg、1.14mmol、4.00当量)、3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(142mg、0.426mmol、1.50当量)及びDCM(15mL)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。実施例4、工程3に記載されるように、混合物を水(10mL)によってクエンチし、DCM(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させる、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、108mg(82%の収率)のtert-ブチル-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 465 [M+H]⁺。

【0416】

工程10: 1-(トランス-5-(3-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化337】

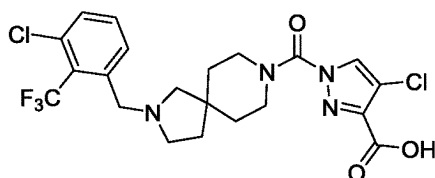


バイアルに tert-ブチル-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(108mg、0.232mmol、1.00当量)、TFA(2mL)及びDCM(10mL)を充填した。実施例1、工程5に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、71.0mg(75%の収率)の1-(トランス-5-(3-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR: (300MHz, MeOH-d₄) δ 8.17(d, J=2.7Hz, 1H), 8.02-7.95(m, 1H), 7.67-7.56(m, 1H), 7.56-7.49(m, 1H), 7.45-7.37(m, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.10-6.99(m, 1H), 6.76(d, J=2.7Hz, 1H), 5.14-5.05(m, 1H), 4.30-3.82(br, 3H), 3.82-3.57(br, 1H), 3.11-2.84(br, 2H), 2.30-2.11(m, 2H), 2.11-1.89(m, 2H)。LCMS(ESI, m/z): 409 [M+H]⁺。

【0417】

実施例26: 4-クロロ-1-(2-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化338】



10

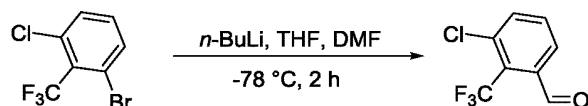
20

30

40

50

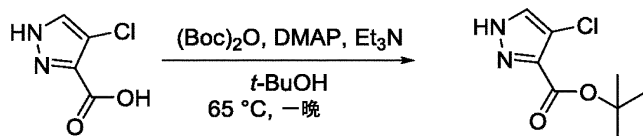
工程 1：3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製
【化 3 3 9】



フラスコに窒素下で1-ブromo-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(500mg、1.94mmol、1.00当量)及びTHF(20mL)を充填した。n-ブチリチウム(0.93mL、2.32mmol、1.20当量、ヘキサン中2.5M)を-78℃で滴下して加えた。得られた溶液を-78℃で2時間撹拌した。DMF(10mL)を加えた。得られた溶液を-78℃で2時間撹拌し、水(20mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、130mg(32%の収率)の3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 209 [M+H]⁺。

【0418】

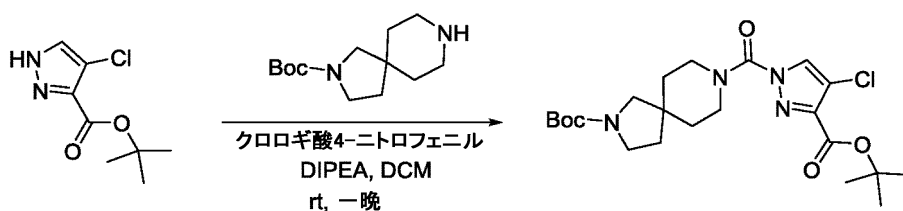
工程 2：t-ブチル 4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート の調製
【化 3 4 0】



フラスコに4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(4.00g、27.4mmol、1.00当量)、t-ブタノール(50mL)、二炭酸ジ-t-ブチル(21.5g、98.6mmol、3.60当量)、DMAP(468mg、3.83mmol、0.14当量)及びトリエチルアミン(8.30g、82.2mmol、3.00当量)を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を65℃で一晩撹拌し、水(50mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、520mg(9%の収率)のt-ブチル 4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 203 [M+H]⁺。

【0419】

工程 3：t-ブチル 8-(3-(t-ブトキシカルボニル)-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレートの調製
【化 3 4 1】



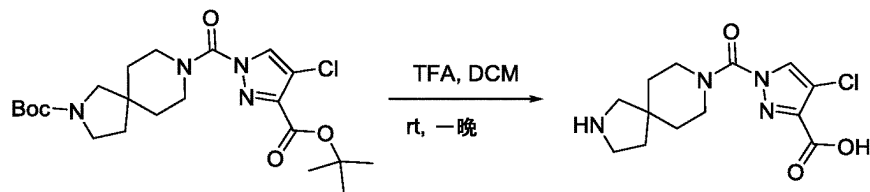
フラスコにt-ブチル 4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(355mg、1.75mmol、1.20当量)、DCM(20mL)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(442mg、2.19mmol、1.50当量)及びDIPEA(565mg、4.38mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。t-ブチル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(350m

g、1.46 mmol、1.00当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20 mL)でクエンチした。混合物をDCM(3×20 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、650 mg(95%の収率)の4-クロロ-1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 469 [M+H]⁺。

【0420】

工程4: 4-クロロ-1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化342】

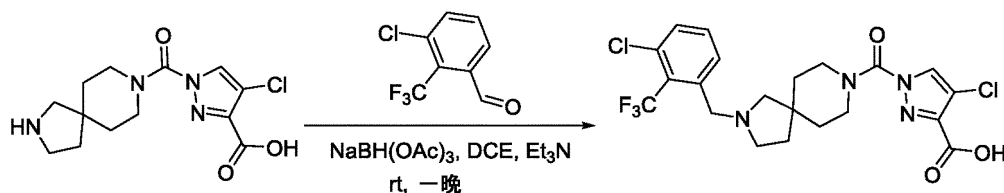


実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに4-クロロ-1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(650 mg、1.39 mmol、1.00当量)、DCM(10 mL)及びTFA(3 mL)を充填して、433 mg(定量的)の4-クロロ-1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 313 [M+H]⁺。

【0421】

工程5: 4-クロロ-1-(2-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化343】



フラスコに3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(77.8 mg、0.374 mmol、1.00当量)、DCE(20 mL)、4-クロロ-1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(140 mg、0.449 mmol、1.20当量)及びトリエチルアミン(113 mg、1.12 mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(238 mg、1.12 mmol、3.00当量)を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、飽和NaHCO₃溶液(20 mL)でクエンチした。粗生成物(200 mg)を分取HPLCによって精製して、10.8 mg(6%の収率)の4-クロロ-1-(2-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.13(s, 1H), 7.90-7.88(m, 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.57-7.52(m, 1

10

20

30

40

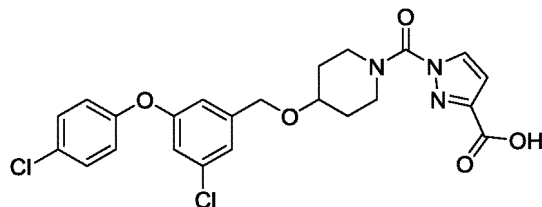
50

H), 4.26 (br, 2H), 3.93–3.79 (m, 2H), 3.69–3.57 (m, 2H), 3.14–3.07 (m, 2H), 2.99–2.84 (m, 2H), 1.94 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.84–1.72 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 505 [M+H]⁺.

【0422】

実施例27: 1-(4-((3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

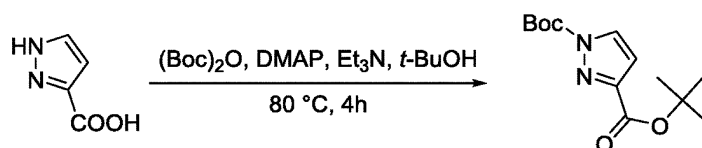
【化344】



10

工程1: ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化345】



20

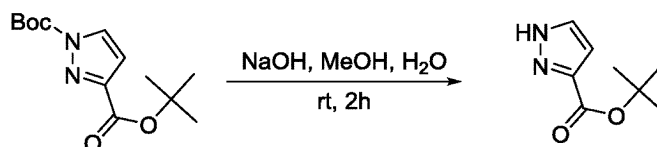
フラスコに1H-ピラゾール-3-カルボン酸(10.0g、89.3mmol、1.00当量)、DMAP(2.18g、17.9mmol、0.20当量)、トリエチルアミン(27.1g、268mmol、3.00当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル(77.8g、357mmol、4.00当量)及びtert-ブタノール(100mL)を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を80℃で約4時間攪拌し、水(50mL)でクエンチして、25.0g(粗製)の1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを赤色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 269 [M+H]⁺.

30

【0423】

工程2: tert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化346】



フラスコに1,3-ジ-tert-ブチル1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(25.0g、93.3mmol、1.00当量)、水酸化ナトリウム(5.60g、140mmol、1.50当量)、水(80mL)及びMeOH(240mL)を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水(30mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、10.0g(64%の収率)のtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 [M+H]⁺.

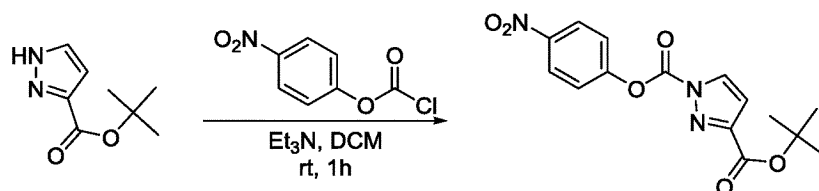
40

【0424】

工程3: 3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

50

【化 3 4 7】

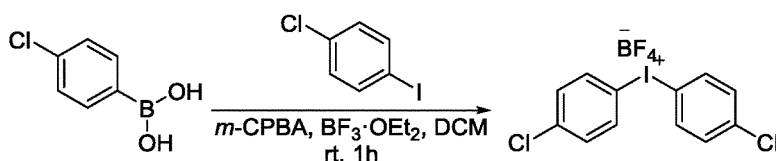


フラスコにtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(2.00g、11.9mmol、1.00当量)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(2.87g、14.2mmol、1.20当量)、トリエチルアミン(3.61g、35.7mmol、3.00当量)及びDCM(20mL)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.90g(粗製)の3-tert-ブチル1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを経験した。LCMS(ESI, m/z): 334 [M+H]⁺。

【0425】

工程4:ビス(4-クロロフェニル)ヨードニウムテトラフルオロボレーートの調製

【化 3 4 8】

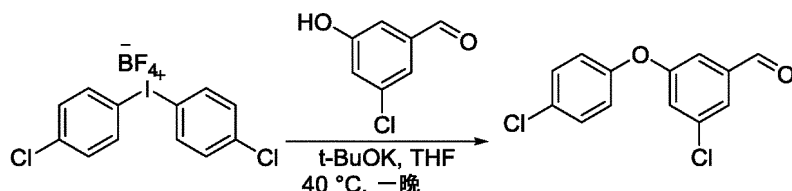


フラスコにm-CPBA(3.18g、18.4mmol、1.10当量)及びDCM(25mL)を充填した。三フッ化ホウ素エーテル錯体(7.16g、50.4mmol、3.00当量)及び1-クロロ-4-ヨードベンゼン(4.00g、16.8mmol、1.00当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した。実施例19、工程1に記載されるように、(4-クロロフェニル)ボロン酸(2.89g、18.5mmol、1.10当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物をエチルエーテルで研和して、5.50g(75%の収率)のビス(4-クロロフェニル)ヨードニウムテトラフルオロボレーートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 349 [M-BF₄]⁺。

【0426】

工程5:3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒドの調製

【化 3 4 9】



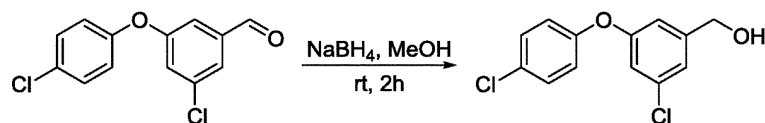
フラスコにカリウムtert-ブトキシド(0.840g、7.50mmol、1.50当量)及びTHF(20mL)を充填した。3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(780mg、5.00mmol、1.00当量)を0℃で加え、反応物を20分間攪拌した。ビス(4-クロロフェニル)ヨードニウムテトラフルオロボレーート(2.62g、6.00mmol、1.20当量)を0℃で加えた。得られた溶液を40℃で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。混合物をDCM(3×40mL)で抽出し、有機層を組み合わせて、塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、300mg

(19%の収率)の3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$ 。

【0427】

工程6: (3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル) MeOHの調製

【化350】

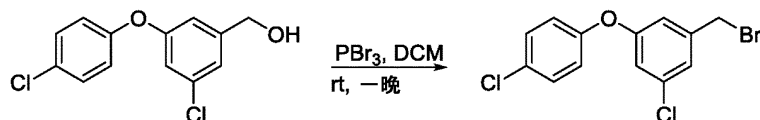


フラスコに3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒド (310 mg、1.16 mmol、1.00当量)、MeOH (15 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (129 mg、3.41 mmol、3.00当量) を充填した。実施例15、工程4に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次に水 (20 mL) でクエンチして、303 mg (97%の収率) の(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル) MeOHを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 269 $[M+H]^+$ 。

【0428】

工程7: 1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンの調製

【化351】

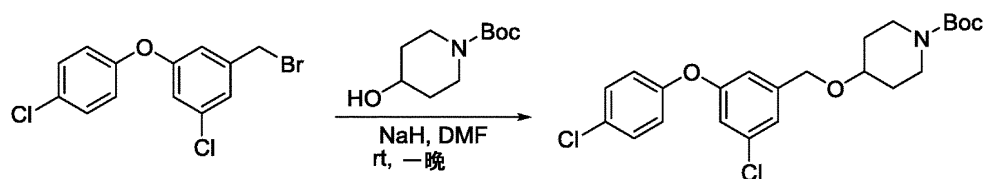


フラスコに(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)フェニル) MeOH (303 mg、1.13 mmol、1.00当量) 及びDCM (15 mL) を充填した。三臭化リン (610 mg、2.25 mmol、2.00当量) を0℃で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液をDCM (3×40 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、200 mg (54%の収率) の1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 331 $[M+H]^+$ 。

【0429】

工程8: t-ブチル 4-((3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化352】



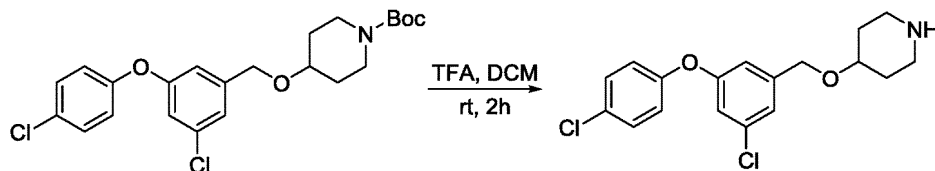
フラスコにt-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (183 mg、0.910 mmol、1.50当量) 及びDMF (5 mL) を充填した。水素化ナトリウム (72.8 mg、鉍油中60%、1.82 mmol、3.00当量) を0℃で加えた。混合物を0℃で5分間攪拌した。1-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンゼン (200 mg、0.606 mmol、1.00当量) を0℃で加えた。実施例15、工程7に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に

水（10 mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、150 mg（55%の収率）の *tert*-ブチル 4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）：452 [M+H]⁺。

【0430】

工程9：4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジンの調製

【化353】



10

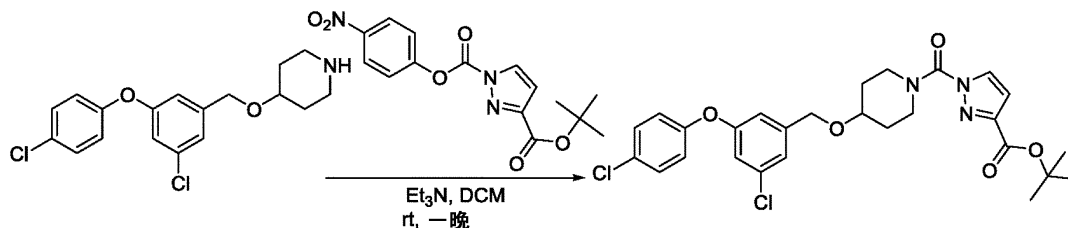
フラスコに *tert*-ブチル 4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（150 mg、0.330 mmol、1.00 当量）、DCM（10 mL）及び TFA（3 mL）を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、117 mg（定量的）の 4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジンを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）：352 [M+H]⁺。

20

【0431】

工程10：*tert*-ブチル 1-（4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化354】



30

フラスコに 4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジン（117 mg、0.330 mmol、1.00 当量）、3-*tert*-ブチル 1-（4-ニトロフェニル）1*H*-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート（166 mg、0.500 mmol、1.50 当量）、DCM（10 mL）及びトリエチルアミン（100 mg、0.990 mmol、3.00 当量）を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、160 mg（88%の収率）の *tert*-ブチル 1-（4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）：546 [M+H]⁺。

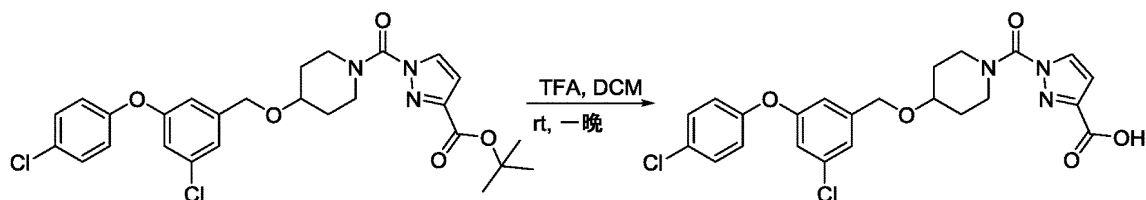
40

【0432】

工程11：1-（4-（（3-クロロ-5-（4-クロロフェノキシ）ベンジル）オキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

50

【化 3 5 5】

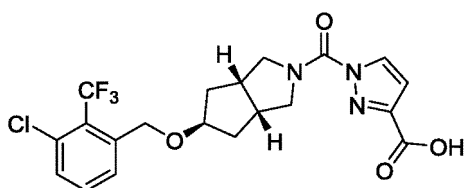


実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (160 mg、0.290 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (3 mL) を充填した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、60.7 mg (42% の収率) の 1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8.05 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.92–6.89 (m, 2H), 6.76 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (br, 2H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.70–3.54 (m, 2H), 2.03–1.96 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 490 [M+H] $^+$.

【0 4 3 3】

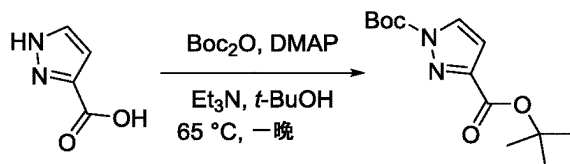
実施例 28: 1-(トランス-5-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 3 5 6】



工程 1: ジ- α -ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

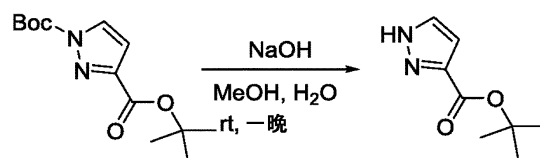
【化 3 5 7】



フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00 当量)、二炭酸ジ- α -ブチル (158 g、714 mmol、4.00 当量)、DMA P (4.35 g、35.7 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00 当量) 及び t -ブタノール (200 mL) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 65°C で一晩攪拌し、水 (200 mL) によってクエンチして、20.0 g (粗製) の 1, 3-ジ- α -ブチル-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H-Boc] $^+$.

【0 4 3 4】

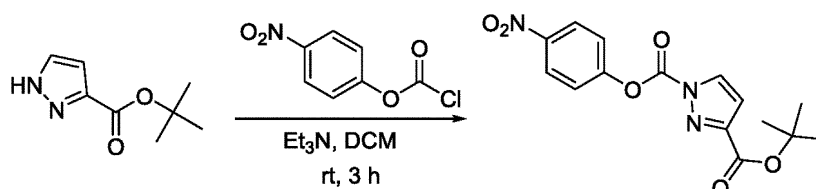
工程 2 : *t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート の調製
【化 3 5 8】



フラスコに 1, 3-ジ-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、水酸化ナトリウム (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (40 mL) によってクエンチして、6.70 g (粗製) の *t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 169 [M+H]⁺。

【0 4 3 5】

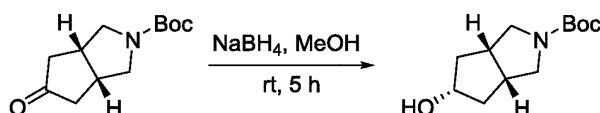
工程 3 : 3-(*t*-ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製
【化 3 5 9】



フラスコに *t*-ブチル 1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (1.68 g、9.99 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL) 及びトリエチルアミン (3.03 g、29.9 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (2.42 g、12.0 mmol、1.20 当量) を 0°C で加えて、3.33 g (粗製) の 3-*t*-ブチル 1-(4-ニトロフェニル) 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。

【0 4 3 6】

工程 4 : *t*-ブチル (3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートの調製
【化 3 6 0】



フラスコに (3*aR*, 6*aS*)-*t*-ブチル 5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレート (3.00 g、13.3 mmol、1.00 当量)、MeOH (20 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.760 g、20.1 mmol、1.50 当量) を充填した。実施例 15、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.01 g (粗製) の *t*-ブチル (3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 228 [M+H]⁺。

【0 4 3 7】

10

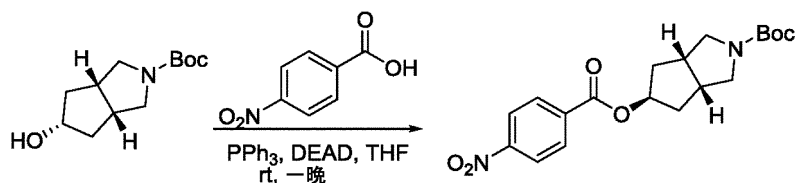
20

30

40

50

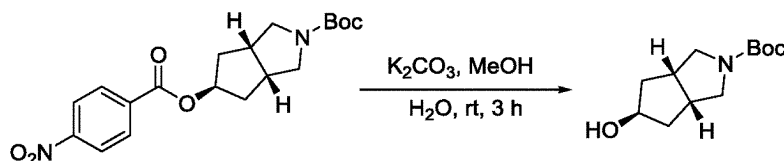
工程 5： α -ブチル（3aR, 5s, 6aS）-5-（（4-ニトロベンゾイル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキシレート（調製）
【化 361】



フラスコに α -ブチル（3aR, 5r, 6aS）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキシレート（2.27g、9.99mmol、1.00当量）、4-ニトロ安息香酸（6.68g、40.0mmol、4.00当量）、トリフェニルホスフィン（10.5g、40.0mmol、4.00当量）及びTHF（30mL）を充填した。アゾジカルボン酸ジエチル（6.96g、40.0mmol、4.00当量）を0℃で滴下して加えた。実施例15、工程5に記載されるように、得られた溶液を窒素雰囲気下において室温で一晩攪拌し、水（50mL）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.36g（62%の収率）の α -ブチル（3aR, 5s, 6aS）-5-（（4-ニトロベンゾイル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：377 [M+H]⁺。

【0438】

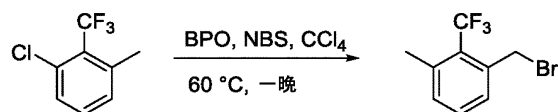
工程 6： α -ブチル（3aR, 5s, 6aS）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキシレートの調製
【化 362】



フラスコに α -ブチル（3aR, 5s, 6aS）-5-（（4-ニトロベンゾイル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキシレート（2.36g、6.27mmol、1.00当量）、MeOH（30mL）、炭酸カリウム（2.60g、18.8mmol、3.00当量）及び水（5mL）を充填した。実施例15、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1.31g（粗製）の（3aR, 5s, 6aS）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：228 [M+H]⁺。

【0439】

工程 7：1-（ブロモメチル）-3-メチル-2-（トリフルオロメチル）ベンゼンの調製
【化 363】



バイアルに1-クロロ-3-メチル-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（800mg、4.11mmol、1.00当量）、過酸化ジベンゾイル（264mg、1.03mmol、0.250当量）、1-ブロモ-2,5-ピロリジンジオン（956mg、5.37mmol、1.30当量）及び四塩化炭素（15mL）を充填した。得られた溶液を

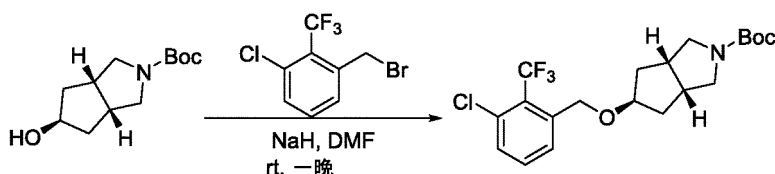
60℃で一晩攪拌し、水(20mL)によってクエンチした。混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、400mg(36%の収率)の1-(プロモメチル)-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンを黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 7.60-7.38(m, 3H), 4.67(br, 2H)。

【0440】

工程8: t-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

10

【化364】



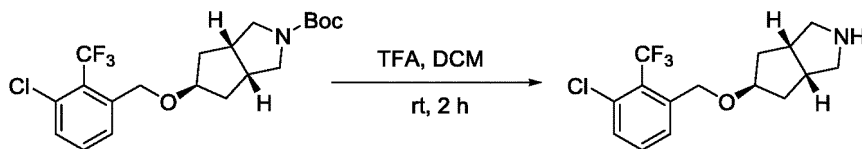
フラスコにt-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-ヒドロキシーオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキシレート(227mg、1.00mmol、1.00当量)及びDMF(15mL)を充填した。次に、水素化ナトリウム(油中60%、80.0mg、2.00mmol、2.00当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した。次に、1-(プロモメチル)-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(228mg、0.830mmol、0.800当量)を加えた。実施例15、工程7に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、85.0mg(24%の収率)のt-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 420[M+H]⁺。

20

【0441】

工程9: (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールの調製

【化365】



40

フラスコにt-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(85.0mg、0.200mmol、1.00当量)、TFA(2mL)及びDCM(5mL)を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。これにより、65.0mg(定量的)の(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 320[M+H]⁺。

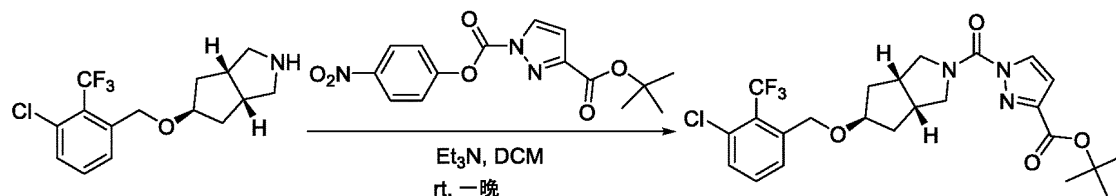
【0442】

工程10: t-ブチル1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

50

リフルオロメチル) ベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化366】



10

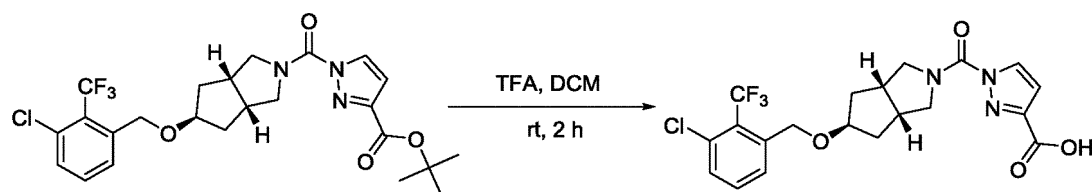
バイアルに (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (65.0mg、0.200mmol、1.00当量)、トリエチルアミン (124mg、1.23mmol、6.00当量)、3-tert-ブチル 1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (99.9mg、0.300mmol、1.50当量) 及び DCM (15mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。実施例4、工程3に記載されるように、混合物を水 (10mL) によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、50.0mg (48%の収率) の tert-ブチル 1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 514 [M+H]⁺。

20

【0443】

工程11: 1-(trans-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化367】



30

バイアルに tert-ブチル 1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (50.0mg、0.100mmol、1.00当量)、TFA (2mL) 及び DCM (5mL) を充填した。実施例1、工程5に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、30.3mg (68%の収率) の 1-(trans-5-((3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.15 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.74 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.64 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.15-3.48 (m, 4H), 2.90 (br, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 458 [M+H]⁺。

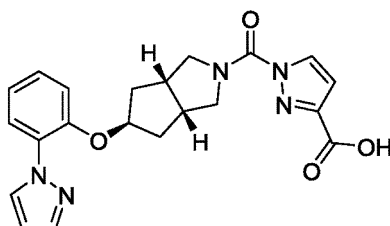
40

【0444】

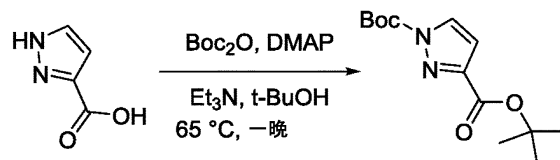
実施例29: 1-(trans-5-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-

50

カルボン酸
【化 3 6 8】



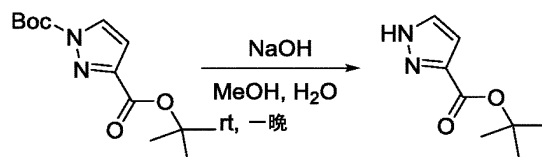
工程 1：ジ-tert-ブチル 1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製
【化 3 6 9】



フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00 当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル (158 g、714 mmol、4.00 当量)、DMA P (4.35 g、35.7 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00 当量) 及び tert-ブタノール (200 mL) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 65℃で一晩攪拌し、水 (200 mL) によってクエンチして、20.0 g (粗製) の 1, 3-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 169 [M+H-Boc]⁺。

【0 4 4 5】

工程 2：tert-ブチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化 3 7 0】



フラスコに 1, 3-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (20.0 g、74.6 mmol、1.00 当量)、MeOH (80 mL)、水酸化ナトリウム (10.0 g、250 mmol、3.35 当量) 及び水 (40 mL) を充填した。実施例 1、工程 2 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (40 mL) によってクエンチして、6.70 g (粗製) の tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 169 [M+H]⁺。

【0 4 4 6】

工程 3：3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

10

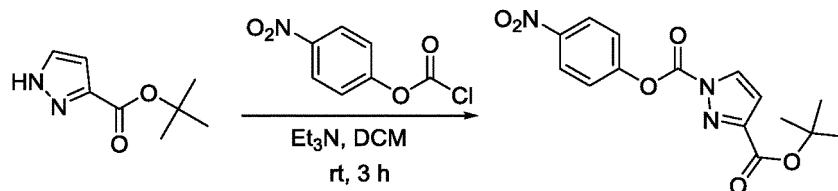
20

30

40

50

【化 3 7 1】

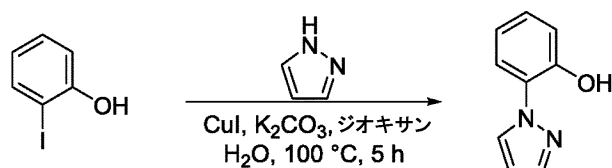


フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(1.68g、9.99mmol、1.00当量)、DCM(20mL)及びトリエチルアミン(3.03g、29.9mmol、3.00当量)を充填した。クロロギ酸4-ニトロフェニル(2.42g、12.0mmol、1.20当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.33g(粗製)の3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(黄色の固体)として得た。

【0447】

工程4: 2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノールの調製

【化 3 7 2】

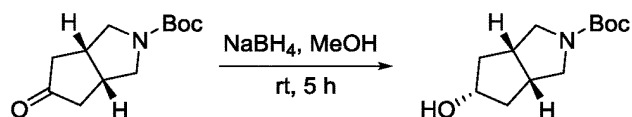


バイアルにN₂雰囲気下で2-ヨードフェノール(2.00g、9.09mmol、1.00当量)、1H-ピラゾール(0.741g、10.9mmol、1.20当量)、炭酸カリウム(3.15g、22.8mmol、2.50当量)、ヨウ化銅(I)(433mg、2.27mmol、0.25当量)、ジオキサン(8mL)及び水(8mL)を充填した。得られた溶液を100℃で約5時間攪拌し、水(20mL)によってクエンチした。混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、700mg(48%の収率)の2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノールを淡黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 161 [M+H]⁺。

【0448】

工程5: tert-ブチル(3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化 3 7 3】



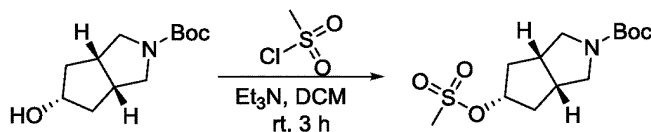
フラスコに(3aR, 6aS)-tert-ブチル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(3.00g、13.3mmol、1.00当量)、MeOH(20mL)及び水素化ホウ素ナトリウム(0.760g、20.1mmol、1.50当量)を充填した。実施例15、工程4に記載されるように、得られた溶液を室温で5時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.01g(粗製)のtert-ブチル(3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 22

8 [M+H]⁺。

【0449】

工程6：*t*-ブチル（3*a*R, 5*r*, 6*a*S）-5-（（メチルスルホニル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1*H*）-カルボキシレートの調製

【化374】



10

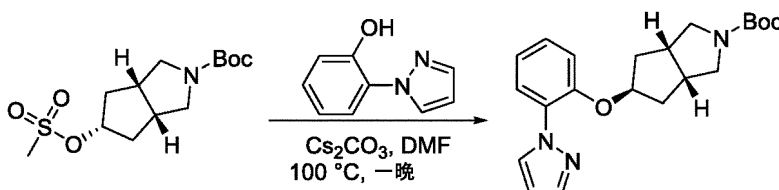
フラスコに*t*-ブチル（3*a*R, 5*r*, 6*a*S）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1*H*）-カルボキシレート（1.00g、4.40mmol、1.00当量）、DCM（20mL）及びトリエチルアミン（1.34g、13.2mmol、3.00当量）を充填した。メタンスルホニルクロリド（0.608g、5.28mmol、1.20当量）を0℃で滴下して加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1.34g（粗製）の*t*-ブチル（3*a*R, 5*r*, 6*a*S）-5-（（メチルスルホニル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1*H*）-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：306 [M+H]⁺。

【0450】

20

工程7：*t*-ブチル（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（2-（1*H*-ピラゾール-1-イル）フェノキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1*H*）-カルボキシレートの調製

【化375】



30

バイアルに2-（1*H*-ピラゾール-1-イル）フェノール（160mg、1.00mmol、1.00当量）、（3*a*R, 5*r*, 6*a*S）-*t*-ブチル5-（メチルスルホニルオキシ）-ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1*H*）-カルボキシレート（305mg、1.00mmol、1.00当量）、炭酸カリウム（652mg、2.00mmol、2.00当量）及びDMF（15mL）を充填した。実施例13、工程4に記載されるように、得られた溶液を100℃で一晩攪拌し、水（20mL）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、313mg（85%の収率）の*t*-ブチル（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（2-（1*H*-ピラゾール-1-イル）フェノキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2（1*H*）-カルボキシレートを淡黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：370 [M+H]⁺。

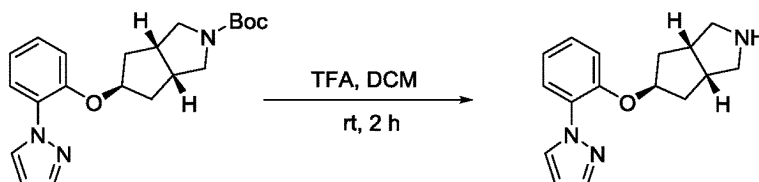
【0451】

40

工程8：（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（2-（1*H*-ピラゾール-1-イル）フェノキシ）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールの調製

50

【化 3 7 6】

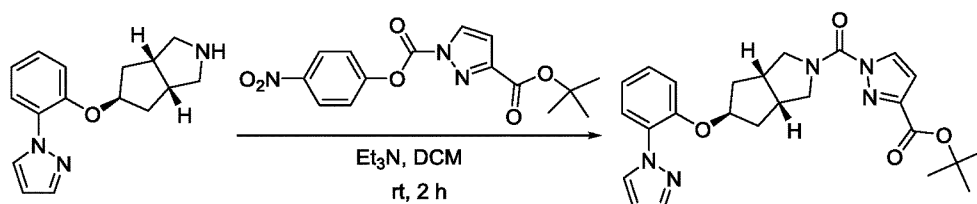


フラスコに α -ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (313 mg、0.850 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (5 mL) を充填した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、228 mg (定量的) の (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールを淡黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 270 [M+H]⁺。

【0 4 5 2】

工程 9 : α -ブチル 1 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの調製

【化 3 7 7】



バイアルに (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (228 mg、0.850 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (429 mg、4.25 mmol、5.00 当量)、3 - (tert-ブチル) 1 - (4 - ニトロフェニル) 1 H - ピラゾール - 1, 3 - ジカルボキシレート (426 mg、1.28 mmol、1.50 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、混合物を水 (10 mL) によってクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、295 mg (75% の収率) の α -ブチル 1 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 464 [M+H]⁺。

【0 4 5 3】

工程 10 : 1 - (トランス - 5 - (2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製

10

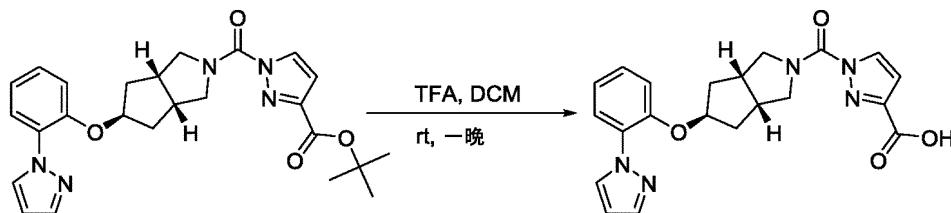
20

30

40

50

【化 3 7 8】

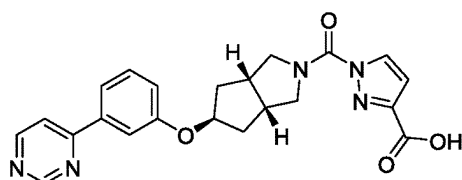


バイアルに *tert*-ブチル 1-((3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-(2-(1*H*-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (166 mg、0.360 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (5 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に溶解させ、DCM (3×20 mL) で抽出した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、有機層を組み合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、61.2 mg (42 % の収率) の 1-(トランス-5-(2-(1*H*-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR: (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 1H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.12–7.05 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.13–5.08 (m, 1H), 4.35–3.41 (m, 4H), 2.82 (br, 2H), 2.21–2.11 (m, 2H), 2.01–1.89 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 430 [M+Na]⁺.

【0454】

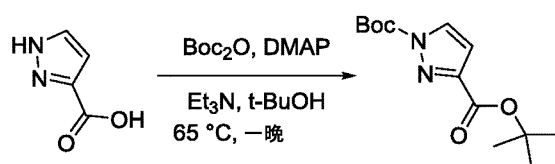
実施例 30: 1-(トランス-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 3 7 9】



工程 1: ジ-*tert*-ブチル 1*H*-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレートの調製

【化 3 8 0】



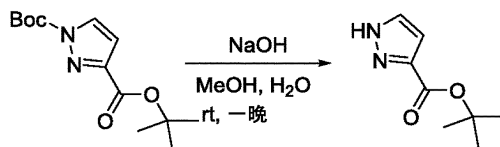
フラスコに 1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸 (20.0 g、179 mmol、1.00 当量)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (158 g、714 mmol、4.00 当量)、DMA P (4.35 g、35.7 mmol、0.20 当量)、トリエチルアミン (54.1 g、536 mmol、3.00 当量) 及び *tert*-ブタノール (200 mL) を充填した。実施例

1、工程1に記載されるように、得られた溶液を65℃で一晩攪拌し、水(200mL)によってクエンチして、20.0g(粗製)のジー-*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 [M+H-Boc]⁺。

【0455】

工程2：*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化381】



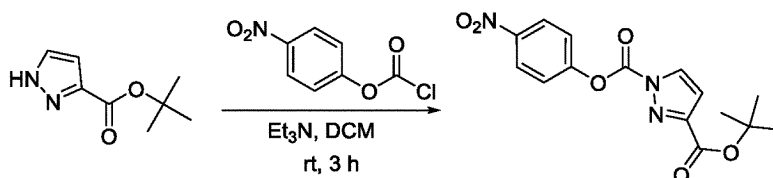
10

フラスコにジー-*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(20.0g、74.6mmol、1.00当量)、MeOH(80mL)、水酸化ナトリウム(10.0g、250mmol、3.35当量)及び水(40mL)を充填した。実施例1、工程2に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(40mL)によってクエンチして、6.70g(粗製)の*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 169 [M+H]⁺。

【0456】

工程3：3-(*t*-ブチル)1-(4-ニトロフェニル)1*H*-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化382】



20

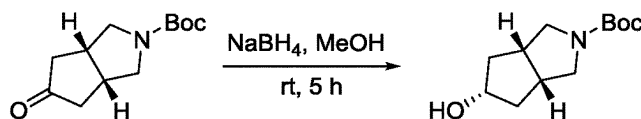
フラスコに*t*-ブチル1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.68g、9.99mmol、1.00当量)、DCM(20mL)及びトリエチルアミン(3.03g、29.9mmol、3.00当量)を充填した。クロロギ酸4-ニトロフェニル(2.42g、12.0mmol、1.20当量)を0℃で加えた。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、3.33g(粗製)の3-(*t*-ブチル)1-(4-ニトロフェニル)1*H*-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の固体として得た。

30

【0457】

工程4：*t*-ブチル(3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレートの調製

【化383】



40

フラスコに*t*-ブチル(3*aR*, 6*aS*)-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレート(3.00g、13.3mmol、1.00当量)、MeOH(20mL)及び水素化ホウ素ナトリウム(0.760g、20.1mmol、1.50当量)を充填した。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。実施例15、工程4に記載されるように、得られた混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×20mL)

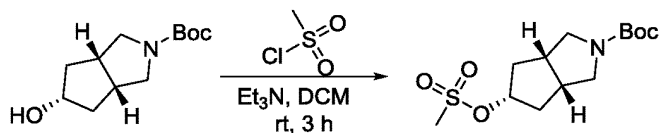
50

で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、3.01 g (粗製) の α -ブチル (3aR, 5r, 6aS) - 5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 228 [M+H]⁺。

【0458】

工程5: α -ブチル (3aR, 5r, 6aS) - 5- (メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートの調製

【化384】



10

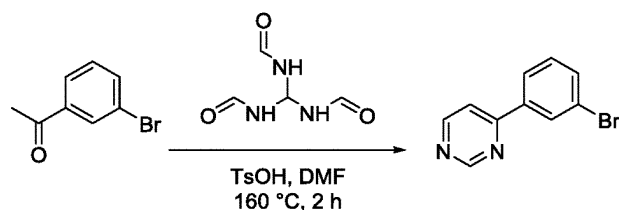
フラスコに α -ブチル (3aR, 5r, 6aS) - 5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (1.00 g、4.40 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL) 及びトリエチルアミン (1.34 g、13.2 mmol、3.00 当量) を充填した。メタンスルホニルクロリド (0.608 g、5.28 mmol、1.20 当量) を 0°C で滴下して加えた。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1.34 g (粗製) の α -ブチル (3aR, 5r, 6aS) - 5- (メチルスルホニル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 306 [M+H]⁺。

20

【0459】

工程6: 4- (3-ブロモフェニル) ピリミジンの調製

【化385】



30

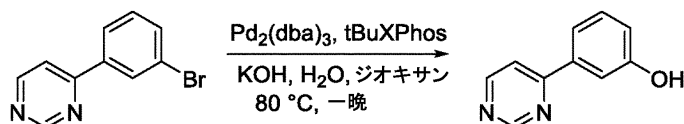
バイアルに N- (ジホルムアミドメチル) ホルムアミド (1.45 g、9.99 mmol、1.00 当量)、1- (3-ブロモフェニル) エタン-1-オン (4.00 g、20.10 mmol、2.00 当量)、4-メチルベンゼンスルホン酸 (172 mg、1.00 mmol、0.05 当量) 及び DMF (10 mL) を充填した。得られた溶液を 160°C で約2時間攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.05 g (45% の収率) の 4- (3-ブロモフェニル) ピリミジンを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 235 [M+H]⁺。

40

【0460】

工程7: 3- (ピリミジン-4-イル) フェノールの調製

【化386】



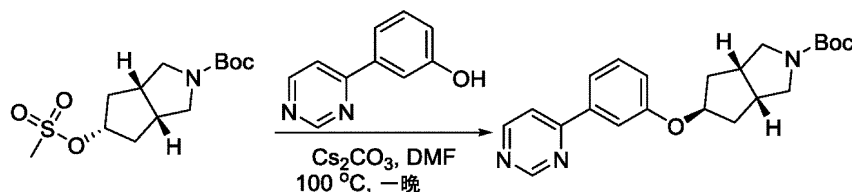
50

バイアルにN₂雰囲気下で4-(3-ブロモフェニル)ピリミジン(940mg、4.00mmol、1.00当量)、2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル(339mg、0.800mmol、0.20当量)、水酸化カリウム(896mg、16.0mmol、4.00当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(414mg、0.450mmol、0.10当量)、ジオキサン(10mL)及び水(10mL)を充填した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、水(10mL)によってクエンチした。混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、460mg(67%の収率)の3-(ピリミジン-4-イル)フェノールを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 173 [M+H]⁺。

【0461】

工程8: *t*-ブチル(3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレート

【化387】

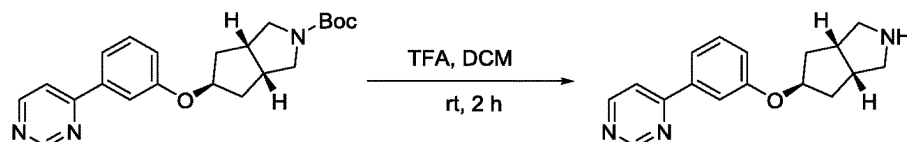


フラスコに3-(ピリミジン-4-イル)フェノール(172mg、1.00mmol、1.00当量)、*t*-ブチル(3*a*R, 5*r*, 6*a*S)-5-(メチルスルホニル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレート(305mg、1.00mmol、1.00当量)、炭酸セシウム(978mg、3.00mmol、3.00当量)及びDMF(15mL)を充填した。実施例13、工程4に記載されるように、得られた溶液を100℃で一晩攪拌し、水(40mL)によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、263mg(69%の収率)の*t*-ブチル(3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 382 [M+H]⁺。

【0462】

工程9: (3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールの調製

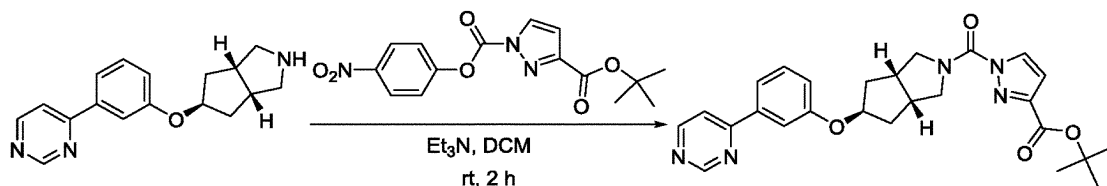
【化388】



フラスコに*t*-ブチル(3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレート(263mg、0.690mmol、1.00当量)、TFA(2mL)及びDCM(10mL)を充填した。実施例1、工程5に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、267mg(定量的)の(3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールを淡黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 282 [M+H]⁺。

【0463】

工程 10: t -ブチル 1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製
【化 389】



10

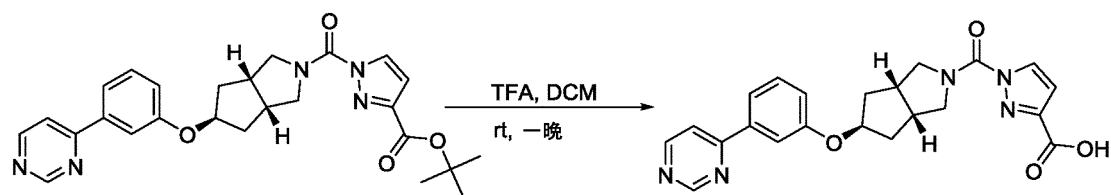
バイアルに (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール (267mg、0.950mmol、1.00当量)、トリエチルアミン (576mg、5.70mmol、6.00当量)、3-(t -ブチル) 1-(4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート (476mg、1.43mmol、1.50当量) 及び DCM (15mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、混合物を水 (10mL) によってクエンチし、DCM (3×20mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、302mg (67%の収率) の t -ブチル 1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 476 [M+H]⁺。

20

【0464】

工程 11: 1-(トランス-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 390】



30

バイアルに t -ブチル 1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (238mg、0.500mmol、1.00当量)、TFA (2mL) 及び DCM (5mL) を充填した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、131.3mg (63%の収率) の 1-(トランス-5-(3-(ピリミジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR: (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.16 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.18-8.12 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.78-6.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.28-3.61 (m, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H)。LCMS

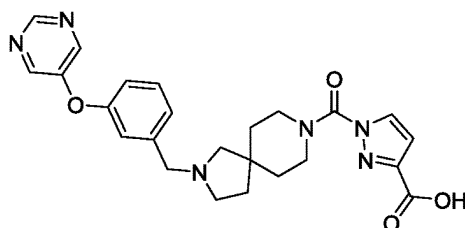
40

50

(ESI, m/z) : 420 [M+H]⁺.

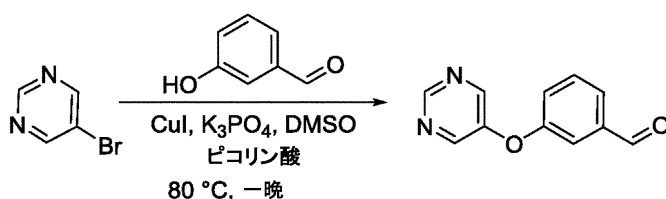
【0465】

実施例31：1-(2-(3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
【化391】



10

工程1：3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンズアルデヒドの調製
【化392】



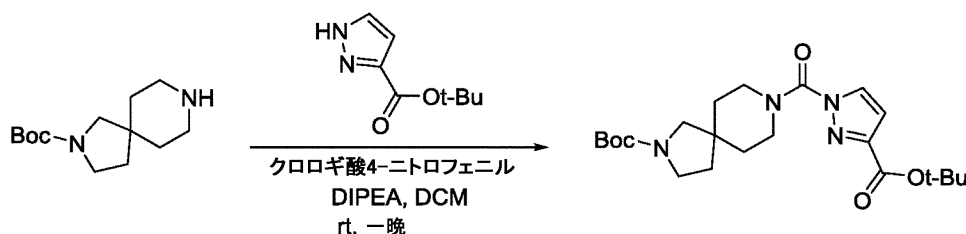
20

バイアルに5-ブロモピリミジン(500mg、3.14mmol、1.00当量)、ヨウ化銅(I)(30.0mg、0.160mmol、0.05当量)、ピコリン酸(38.9mg、0.320mmol、0.10当量)、3-ヒドロキシベンズアルデヒド(463mg、3.79mmol、1.20当量)、リン酸三カリウム(1.30g、6.13mmol、2.00当量)及びDMSO(15mL)を充填した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせて、塩水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、130mg(21%の収率)の3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z) : 201 [M+H]⁺.

30

【0466】

工程2：t-ブチル8-(3-(t-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレートの調製
【化393】



40

フラスコにt-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(3.15g、18.8mmol、1.50当量)、DCM(20mL)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(3.80g、18.8mmol、1.50当量)及びDIPEA(4.83g、37.5mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。t-ブチル2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(3.00g、12.5mmol、1.00当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)

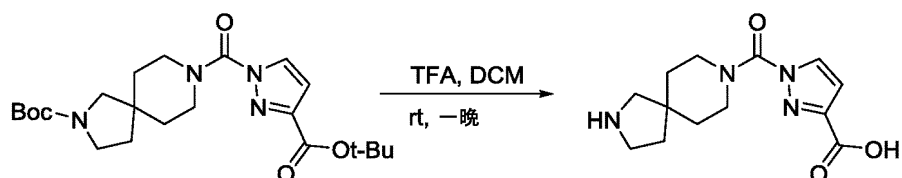
50

でクエンチした。混合物をDCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、4.00 g (74%の収率) の α -ブチル 8-(3-(α -ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレートを淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 435 [M+H]⁺。

【0467】

工程3: 1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

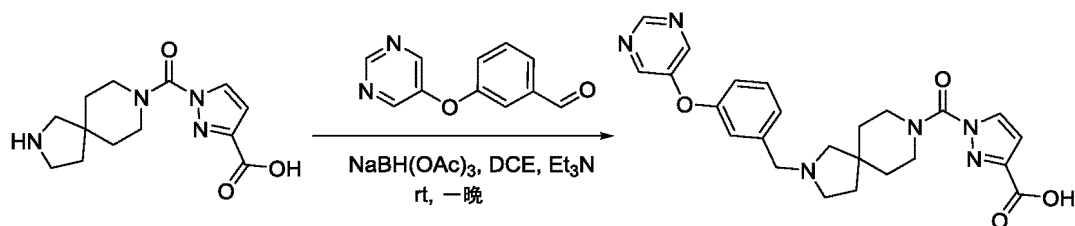
【化394】



実施例1、工程5に記載されるように、フラスコに α -ブチル 8-(3-(α -ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (380 mg、0.870 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及びTFA (3 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、242 mg (定量的) の1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 279 [M+H]⁺。

【0468】

工程4: 1-(2-(3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製
【化395】



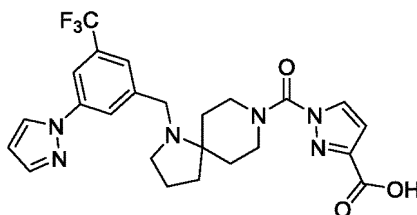
フラスコに3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンズアルデヒド (130 mg、0.650 mmol、1.00 当量)、1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (217 mg、0.780 mmol、1.20 当量)、トリエチルアミン (196 mg、1.94 mmol、3.00 当量) 及びDCE (10 mL) を充填した。混合物を室温で0.5時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (413 mg、1.95 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、飽和NaHCO₃溶液 (20 mL) でクエンチして、粗生成物を得た。粗生成物 (400 mg) を分取HPLCによって精製して、30.7 mg (10%の収率) の1-(2-(3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83-3.65 (m, 4H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.01 (

t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.82–1.72 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 463 $[M+H]^+$.

【0469】

実施例32: 1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

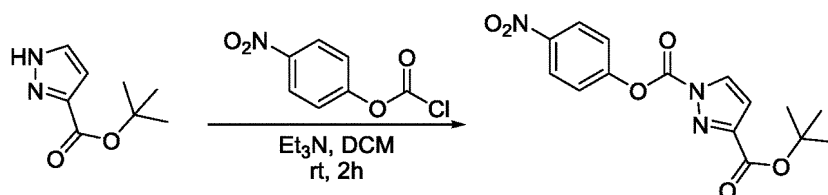
【化396】



10

工程1: 3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

【化397】



20

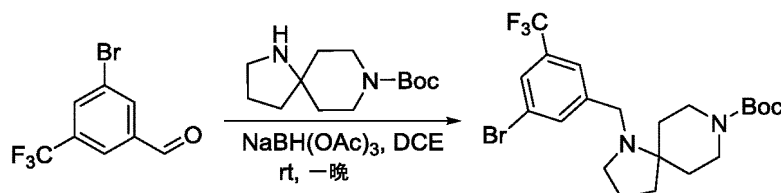
フラスコにtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(70.0mg、0.420mmol、1.00当量)、DCM(10mL)、トリエチルアミン(126mg、1.25mmol、3.00当量)を充填した。クロロ炭酸4-ニトロフェニル(92.1mg、0.460mmol、1.10当量)を0℃で加えた。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、137mg(粗製)の3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 334 $[M+H]^+$.

30

【0470】

工程2: tert-ブチル1-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製

【化398】



40

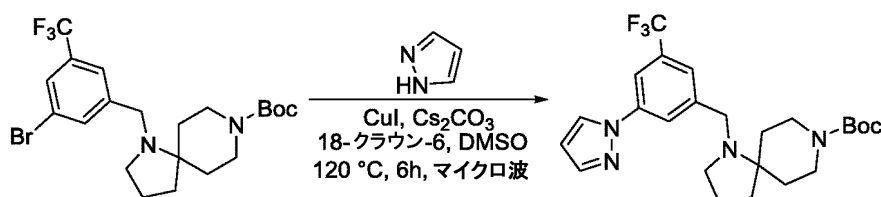
フラスコに3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(0.504g、1.99mmol、1.00当量)、tert-ブチル1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(0.576g、2.40mmol、1.20当量)及びDCE(20mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.27g、5.99mmol、3.00当量)を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.790g(83%

50

の収率)の α -ブチル 1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを得た。LCMS (ESI, m/z): 477 $[M+H]^+$ 。

【0471】

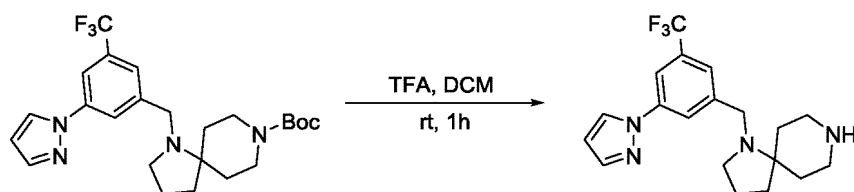
工程3: α -ブチル 1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの調製
【化399】



マイクロ波管に窒素下で α -ブチル 1-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(0.600 g、1.26 mmol、1.00当量)、1H-ピラゾール(0.128 g、1.88 mmol、1.50当量)、ヨウ化銅(I)(0.0479 g、0.250 mmol、0.20当量)、炭酸セシウム(1.23 g、3.78 mmol、3.00当量)、1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン(0.0333 g、0.130 mmol、0.10当量)及びジメチルスルホキシド(10 mL)を充填した。得られた溶液をマイクロ波下において120 °Cで約6時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×30 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.100 g(17%の収率)の α -ブチル 1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 465 $[M+H]^+$ 。

【0472】

工程4:1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカンの調製
【化400】

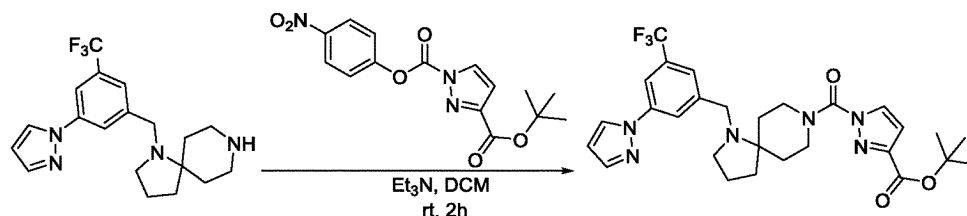


フラスコに α -ブチル 1-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(100 mg、0.220 mmol、1.00当量)、DCM(15 mL)及びTFA(1 mL)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、78.4 mg(定量的)の1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 365 $[M+H]^+$ 。

【0473】

工程5: α -ブチル 1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 4 0 1】

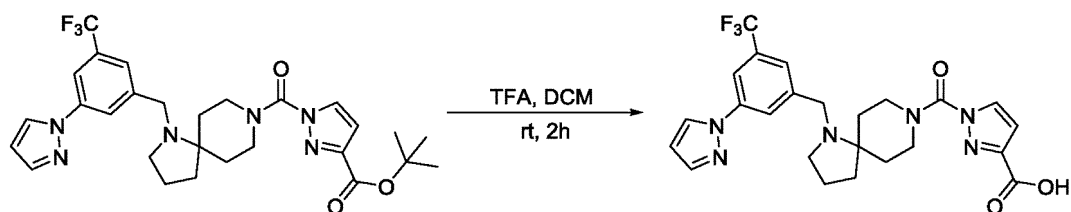


フラスコに1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(78.4mg、0.220mmol、1.00当量)、3-(tert-ブチル)1-(4-ニトロフェニル)1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレート(108mg、0.320mmol、1.50当量)、トリエチルアミン(65.3mg、0.650mmol、3.00当量)及びDCM(10mL)を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水(15mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、96.0mg(80%の収率)のtert-ブチル1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 559 [M+H]⁺。

【0474】

工程6: 1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 4 0 2】

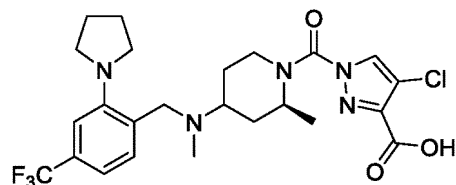


フラスコにtert-ブチル1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(96.0mg、0.170mmol、1.00当量)、DCM(7mL)及びTFA(1mL)を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物をDCM(15mL)に溶解させた。飽和NaHCO₃溶液を用いて、溶液のpH値を8に調整した。実施例1、工程5に記載されるように、混合物をDCM(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物(230mg)を分取HPLCによって精製して、46.1mg(53%の収率)の1-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.41(d, J=2.4Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.13-8.11(m, 2H), 7.79-7.74(m, 2H), 6.82(d, J=2.4Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.63(br, 2H), 4.19(s, 2H), 3.33-3.20(m, 2H), 3.10-3.08(m, 2H), 2.24-2.15(m, 4H), 2.04-1.99(m, 2H), 1.79-1.76(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 503 [M+H]⁺。

【0475】

実施例33：4-クロロ-1-((2S)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

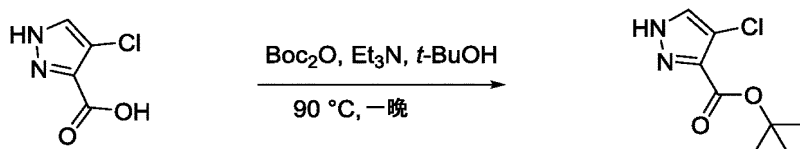
【化403】



10

工程1：調製 t-ブチル 4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【化404】



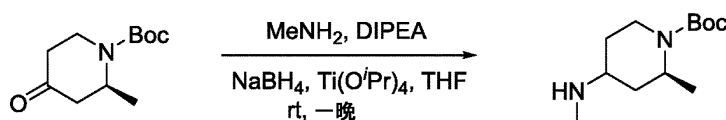
フラスコに4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1.60g、10.9mmol、1.00当量)、t-ブタノール(100mL)、二炭酸ジ-t-ブチル(9.50g、43.6mmol、4.00当量)、トリエチルアミン(3.30g、32.7mmol、3.00当量)を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を90℃で一晩攪拌し、水(100mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、800mg(36%の収率)のt-ブチル4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 405 [2M+H]⁺。

20

【0476】

工程2：t-ブチル(2S)-2-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化405】



30

フラスコにt-ブチル(2S)-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(300mg、1.41mmol、1.00当量)、メチルアミン(5.00mL、2.82mmol、2.00当量、THF中2M)、DIPEA(545mg、4.23mmol、3.00当量)及びチタンテトライソプロポキシド(4mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌した。テトラヒドロホウ酸ナトリウム(54.0mg、1.41mmol、1.00当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(30mL)でクエンチした。混合物をDCM(3×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(3×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、250mg(78%の収率)のt-ブチル(2S)-2-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 229 [M+H]⁺。

40

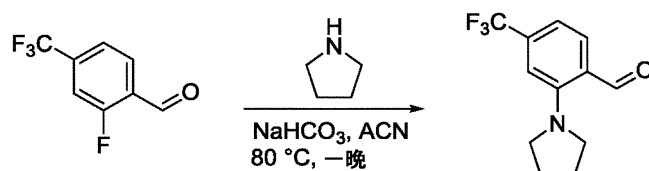
【0477】

工程3：2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド

50

の調製

【化 4 0 6】



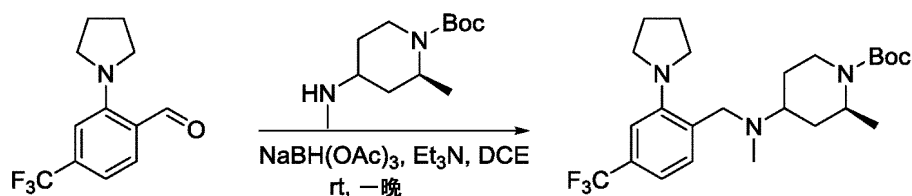
フラスコに2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(4.00 g、20.8 mmol、1.00当量)、ACN(15 mL)、ピロリジン(2.21 g、31.0 mmol、1.50当量)及び炭酸水素ナトリウム(4.37 g、52.0 mmol、2.50当量)を充填した。得られた溶液を80 °Cで一晩攪拌し、水(30 mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×50 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(3×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.20 g(43%の収率)の2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

【0 4 7 8】

工程4: *t*-ブチル(2*S*)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

の調製

【化 4 0 7】



フラスコに2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(200 mg、0.820 mmol、1.00当量)、DCE(10 mL)、*t*-ブチル(2*S*)-2-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(225 mg、0.990 mmol、1.20当量)、トリエチルアミン(249 mg、2.46 mmol、3.00当量)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(523 mg、2.46 mmol、3.00当量)を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(30 mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、300 mg(80%の収率)の*t*-ブチル(2*S*)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 456 [M+H]⁺。

【0 4 7 9】

工程5: (2*S*)-N, 2-ジメチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミンの調製

10

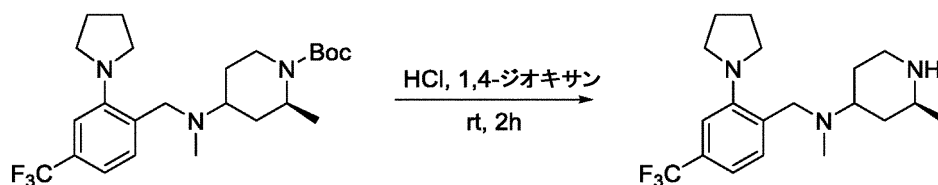
20

30

40

50

【化 4 0 8】



フラスコに α -ブチル (2S)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.660 mmol、1.00 当量)、1,4-ジオキサン (8 mL) 及び濃塩酸 (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を 1 M の NaOH 溶液 (30 mL) に溶解させ、DCM (3×50 mL) で抽出した。実施例 2、工程 4 に記載されるように、有機層を組み合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、200 mg (85% の収率) の (2S)-N,2-ジメチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 356 [M+H]⁺。

【0 4 8 0】

工程 6: (2S)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化 4 0 9】

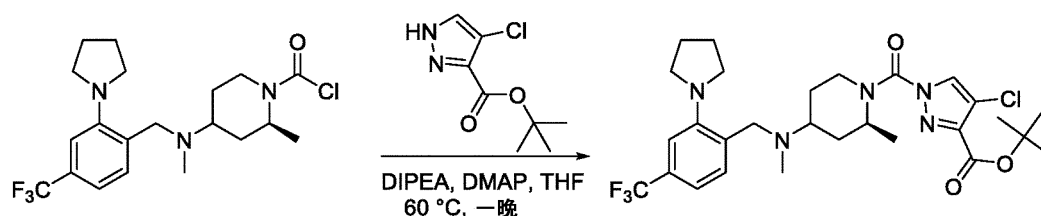


フラスコに (2S)-N,2-ジメチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン (200 mg、0.560 mmol、1.00 当量)、DCM (5 mL) 及びトリホスゲン (84.0 mg、0.280 mmol、0.50 当量) を充填した。DIPEA (218 mg、1.68 mmol、3.00 当量) を 0°C で加えた。実施例 1、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、234 mg (粗製) の (2S)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 418 [M+H]⁺。

【0 4 8 1】

工程 7: α -ブチル 4-クロロ-1-((2S)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 4 1 0】



10

20

30

40

50

10

工程 8：4-クロロ-1-((2S)-2-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

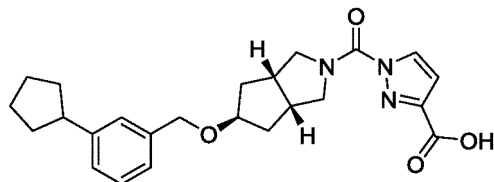
20



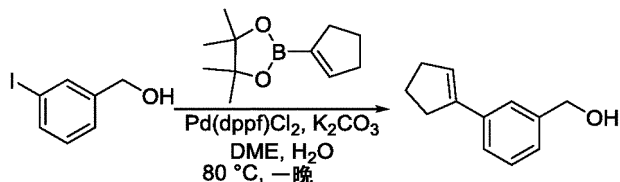
40

実施例 34：1-（トランス-5-（（3-シクロペンチルベンジル）オキシ）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 4 1 2】



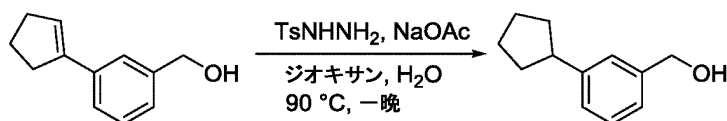
工程 1：（3－（シクロペンター－1－エン－1－イル）フェニル）メタノールの調製
【化 4 1 3】



バイアルに 2－（シクロペンター－1－エン－1－イル）－4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン（747mg、3.85mmol、1.50当量）、（3－ヨードフェニル）MeOH（600mg、2.56mmol、1.00当量）、1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（365mg、0.500mmol、0.20当量）、炭酸カリウム（704mg、5.09mmol、2.00当量）、エチレングリコールジメチルエーテル（16mL）及び水（4mL）を充填した。得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水（20mL）によってクエンチした。実施例 23、工程 6 に記載されるように、混合物を EtOAc（3×20mL）で抽出し、有機層を組み合わせて、水（3×20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、350mg（78%の収率）の（3－（シクロペンター－1－エン－1－イル）フェニル）MeOH を黄色の油として得た。LCMS（ESI，m/z）：175 [M+H]⁺。

【0484】

工程 2：（3－シクロペンチルフェニル）メタノールの調製
【化 4 1 4】



バイアルに N₂ 雰囲気下で（3－（シクロペンター－1－エン－1－イル）フェニル）メタノール（0.525g、3.01mmol、1.00当量）、4－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（1.12g、6.02mmol、2.00当量）、無水酢酸ナトリウム（0.738g、9.00mmol、3.00当量）、ジオキサン（8mL）及び水（2mL）を充填した。得られた溶液を 90 °C で一晩攪拌し、水（20mL）によってクエンチした。混合物を EtOAc（3×20mL）で抽出し、有機層を組み合わせて、水（3×20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.130g（24%の収率）の（3－シクロペンチルフェニル）メタノールを黄色の油として得た。

【0485】

工程 3：1－（ブロモメチル）－3－シクロペンチルベンゼンの調製

10

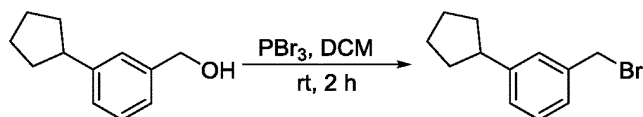
20

30

40

50

【化 4 1 5】

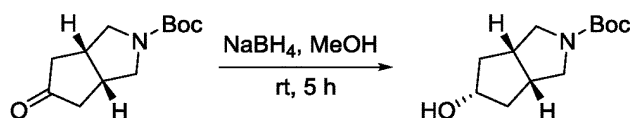


バイアルに（３－シクロペンチルフェニル）メタノール（０．１３０ｇ、０．７４０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を充填した。次に、トリブロモホスフィン（１．００ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、５．００当量）を０℃で滴下して加えた。実施例２７、工程７に記載されるように、得られた溶液を室温で２時間攪拌し、水（２０ｍＬ）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、０．０９５ｇ（５４％の収率）の１－（ブロモメチル）－３－シクロペンチルベンゼンを黄色の油として得た。

【０４８６】

工程４：ｔ－ブチル（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製

【化 4 1 6】

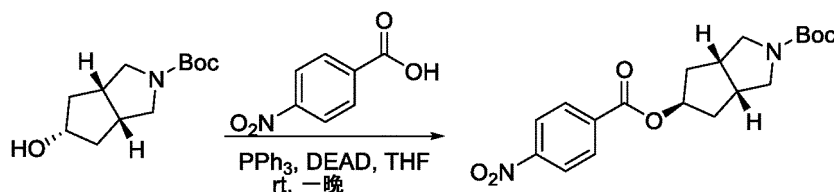


フラスコに（３ａＲ，６ａＳ）－ｔ－ブチル５－オキソヘキサヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（３．００ｇ、１３．３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）及び水素化ホウ素ナトリウム（０．７６０ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、１．５０当量）を充填した。得られた溶液を室温で５時間攪拌し、減圧下で濃縮した。実施例１５、工程４に記載されるように、得られた混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を組み合わせ、水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、３．０１ｇ（粗製）のｔ－ブチル（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートを白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２２８〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０４８７】

工程５：ｔ－ブチル（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－（（４－ニトロベンゾイル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製

【化 4 1 7】



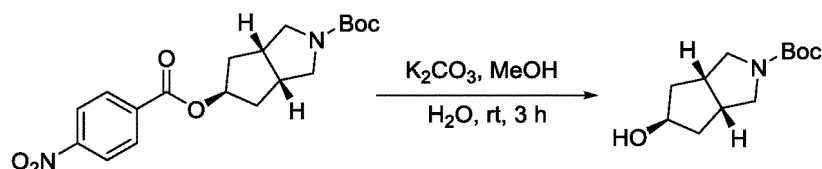
フラスコにｔ－ブチル（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ〔ｃ〕ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレート（２．２７ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－ニトロ安息香酸（６．６８ｇ、４０．０ｍｍｏｌ、４．００当量）、トリフェニルホスフィン（１０．５ｇ、４０．０ｍｍｏｌ、４．００当量）及びＴＨＦ（３０ｍＬ）を充填した。アゾジカルボン酸ジエチル（６．９６ｇ、４０．０ｍｍｏｌ、４．００当量）を０℃で滴下して加えた。実施例１５、工程５に記載されるように、得られた溶液を窒素雰囲気下において室温で一晩攪拌し、水（５０ｍＬ）によってクエンチ

した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.36 g (62%の収率)の α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 377 [M+H]⁺。

【0488】

工程6: α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化418】



10

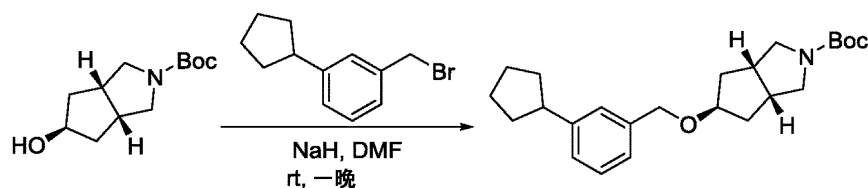
フラスコに α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-ニトロベンゾイル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(2.36 g、6.27 mmol、1.00当量)、MeOH(30 mL)、炭酸カリウム(2.60 g、18.8 mmol、3.00当量)及び水(5 mL)を充填した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。次に、実施例3、工程3に記載されるように、反応物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、1.31 g(粗製)の α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 228 [M+H]⁺。

20

【0489】

工程7: α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-シクロペンチルベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化419】



30

フラスコに α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(135 mg、0.590 mmol、1.50当量)及びDMF(15 mL)を充填した。次に、水素化ナトリウム(油中60%、32.0 mg、0.800 mmol、2.00当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-3-シクロペンチルベンゼン(95 mg、0.400 mmol、1.00当量)を加えた。実施例15、工程7に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20 mL)によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、135 mg(88%の収率)の α -ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-シクロペンチルベンジル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 386 [M+H]⁺。

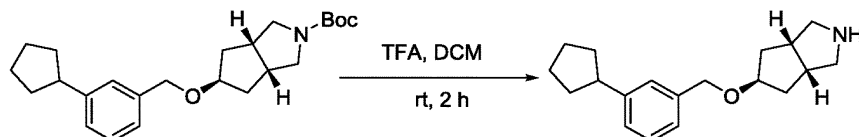
40

【0490】

工程8: (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-シクロペンチルベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールの調製

50

【化 4 2 0】

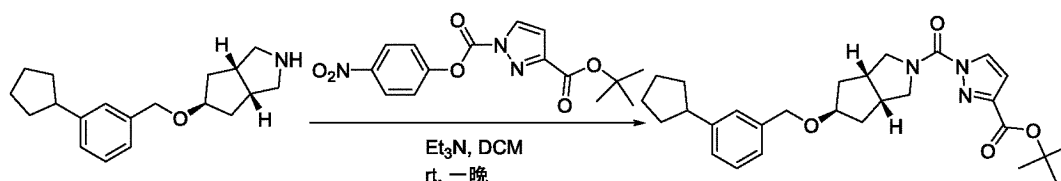


フラスコに *t*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3-シクロペンチルベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (135 mg、0.350 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (5 mL) を充填した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、100 mg (定量的) の (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3-シクロペンチルベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 286 [M+H]⁺。

【0491】

工程 9 : *t*-ブチル 1 - ((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3-シクロペンチルベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの調製

【化 4 2 1】

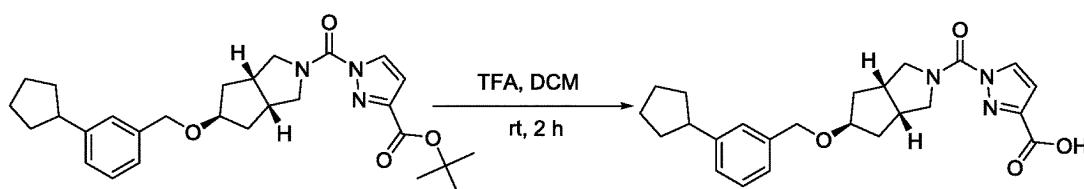


バイアルに (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3-シクロペンチルベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (100 mg、0.350 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (212 mg、2.10 mmol、6.00 当量)、3-*t*-ブチル 1 - (4-ニトロフェニル) 1H-ピラゾール - 1, 3-ジカルボキシレート (175 mg、0.525 mmol、1.50 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、混合物を水 (10 mL) によってクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、144 mg (86% の収率) の *t*-ブチル 1 - ((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3-シクロペンチルベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 480 [M+H]⁺。

【0492】

工程 10 : 1 - (トランス - 5 - ((3-シクロペンチルベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製

【化 4 2 2】



10

20

30

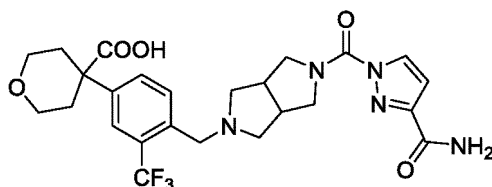
40

50

バイアルに *tert*-ブチル 1-((3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-((3-シクロペンチルベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (144 mg、0.300 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (5 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に溶解させ、DCM (3×20 mL) で抽出した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、有機層を組み合わせ、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、47.6 mg (37% の収率) の 1-(トランス-5-((3-シクロペンチルベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR: (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 7.16–7.07 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.25–4.15 (m, 1H), 4.11–3.48 (m, 4H), 3.01–2.91 (m, 1H), 2.88 (br, 2H), 2.15–1.98 (m, 4H), 1.85–1.51 (m, 8H). LCMS (ESI, *m/z*): 424 [M+H]⁺.

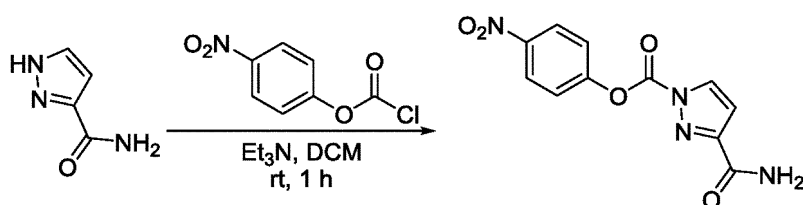
【0493】

実施例 35: 4-(4-((5-(3-カルバモイル-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1*H*)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-カルボン酸
【化 423】



工程 1: 4-ニトロフェニル 3-カルバモイル-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化 424】



フラスコに 1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド (64.0 mg、0.580 mmol、1.00 当量)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (129 mg、0.640 mmol、1.10 当量)、トリエチルアミン (176 mg、1.74 mmol、3.00 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、160 mg (粗製) の 4-ニトロフェニル 3-カルバモイル-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 277 [M+H]⁺.

【0494】

工程 2: カリウム ((5-(*tert*-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1*H*)-イル)メチル)トリフルオロボレーートの調製

10

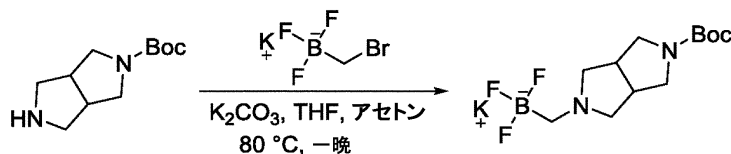
20

30

40

50

【化 4 2 5】

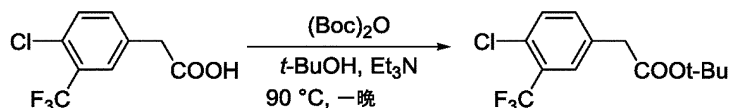


フラスコに窒素下で *tert*-ブチルオクタヒドロピロロ [3, 4-*c*] ピロール-2-カルボキシレート (1.20 g、5.65 mmol、1.00 当量)、カリウム (ブromoメチル) トリフルオロボラヌイド (1.13 g、5.63 mmol、1.00 当量) 及び THF (15 mL) を充填した。混合物を 80 °C で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。炭酸カリウム (0.781 g、5.65 mmol、1.00 当量) 及びアセトン (10 mL) を加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、アセトン (2 × 200 mL) に溶解させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、1.40 g (75% の収率) のカリウム (5-(*tert*-ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-*c*] ピロール-2 (1H) -イル) メチル) トリフルオロボレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 293 [M-K]⁻。

【0 4 9 5】

工程 3: *tert*-ブチル 2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセテートの調製

【化 4 2 6】

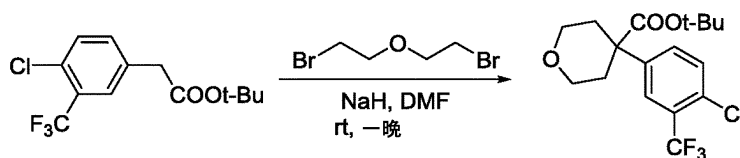


フラスコに 2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (1.00 g、4.19 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブタノール (25 mL)、トリエチルアミン (1.27 g、12.6 mmol、3.00 当量) 及び二炭酸ジ-*tert*-ブチル (4.58 g、20.9 mmol、5.00 当量) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 90 °C で一晩攪拌し、次に水 (25 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.810 g (66% の収率) の *tert*-ブチル 2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセテートを黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.60 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0 4 9 6】

工程 4: *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレートの調製

【化 4 2 7】



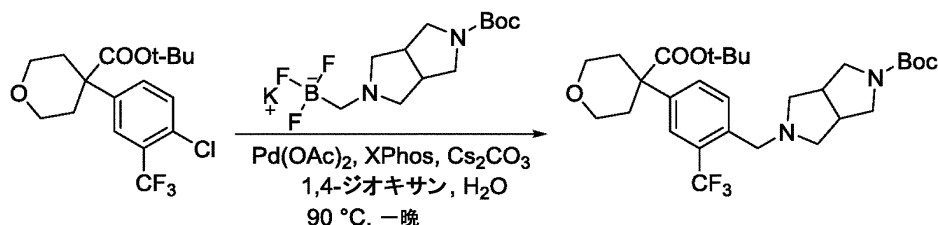
フラスコに *tert*-ブチル 2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセテート (500 mg、1.70 mmol、1.00 当量) 及び DMF (10 mL) を充填した。水素化ナトリウム (340 mg、8.50 mmol、5.00 当量、鉱油中 60%) を 0 °C で加えた。1-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)エタン (782 mg、3.37 mmol、2.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、有機

層を組み合わせ、塩水（1×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、190 mg（31%の収率）の *t*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート を黄色の油として得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-*d*） δ 7.69（s, 1H）, 7.48（br, 2H）, 3.97–3.93（m, 2H）, 3.61–3.55（m, 2H）, 2.48–2.44（m, 2H）, 1.92–1.85（m, 2H）, 1.39（s, 9H）。

【0497】

工程5：*t*-ブチル 5-（4-（4-（*t*-ブトキシカルボニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）ヘキサヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2（1H）-カルボキシレートの調製

【化428】

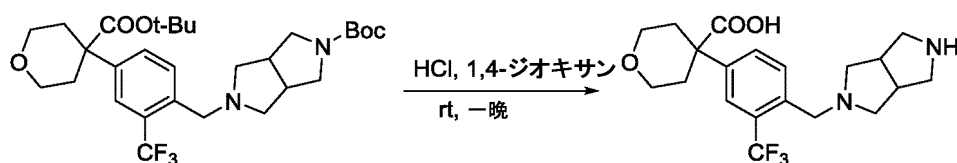


フラスコに窒素下で *t*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート（364 mg、1.00 mmol、1.00 当量）、カリウム（5-（*t*-ブトキシカルボニル）ヘキサヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2（1H）-イル）メチル）トリフルオロボレート（398 mg、1.20 mmol、1.20 当量）、酢酸パラジウム（22.4 mg、0.100 mmol、0.10 当量）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル（95.0 mg、0.200 mmol、0.20 当量）、炭酸セシウム（978 mg、3.00 mmol、3.00 当量）、1,4-ジオキサン（10 mL）及び水（2 mL）を充填した。得られた溶液を 90 °C で一晩攪拌し、次に水（10 mL）でクエンチした。得られた混合物を DCM（3×15 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（1×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、250 mg（45%の収率）の *t*-ブチル 5-（4-（4-（*t*-ブトキシカルボニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）ヘキサヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2（1H）-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：555 [M+H]⁺。

【0498】

工程6：4-（4-（（ヘキサヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2（1H）-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）フェニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の調製

【化429】

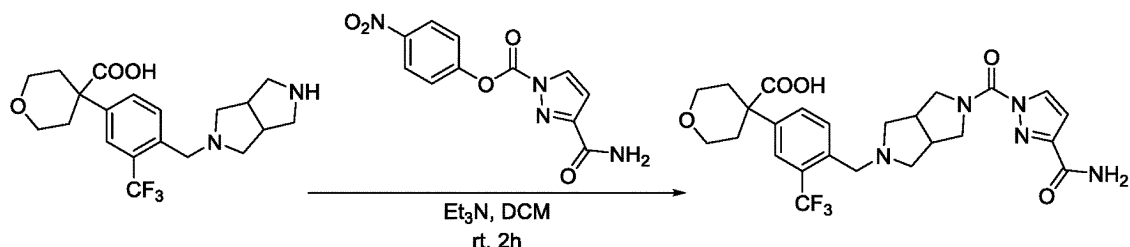


フラスコに *t*-ブチル 5-（4-（4-（*t*-ブトキシカルボニル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-2-（トリフルオロメチル）ベンジル）ヘキサヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（250 mg、0.450 mmol）

し、1.00当量)、濃塩酸(4mL)及び1,4-ジオキサン(10mL)を充填した。実施例2、工程4に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、180mg(定量的)の4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 399 [M+H]⁺。

【0499】

工程7: 4-(4-(5-(3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸の調製
【化430】

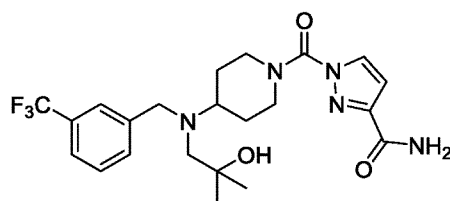


フラスコに4-(4-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(180mg、0.450mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニル3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(138mg、0.500mmol、1.10当量)、トリエチルアミン(137mg、1.35mmol、3.00当量)及びDCM(10mL)を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次に水(10mL)でクエンチした。粗生成物(300mg)を分取HPLCによって精製して、126.1mg(52%の収率)の4-(4-(5-(3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.30(d, J=2.7Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.67-7.65(m, 1H), 6.88(d, J=2.7Hz, 1H), 4.23-3.83(m, 8H), 3.65-3.56(m, 2H), 2.98(br, 2H), 2.74-2.67(m, 4H), 2.55-2.51(m, 2H), 1.94-1.87(m, 2H)。LCMS(ESI, m/z): 536 [M+H]⁺。

【0500】

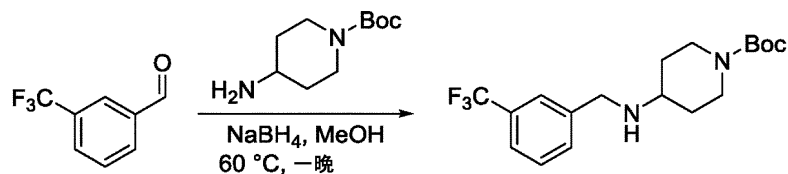
実施例36: 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化431】



工程1: t-ブチル4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 4 3 2】

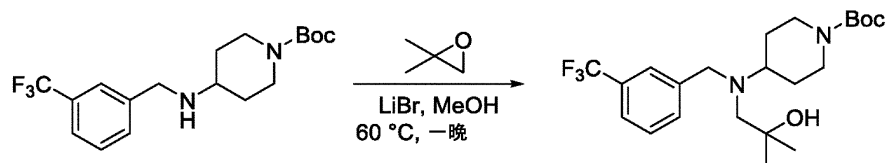


フラスコに 3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (522 mg、3.00 mmol、1.00 当量)、tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1.20 g、6.00 mmol、2.00 当量) 及び MeOH (15 mL) を充填した。混合物を 60 °C で約 4 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (456 mg、12.0 mmol、4.00 当量) を加えた。実施例 15、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を 60 °C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.800 g (74% の収率) の tert-ブチル 4-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 359 [M+H]⁺。

【0501】

工程 2 : tert-ブチル 4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 4 3 3】

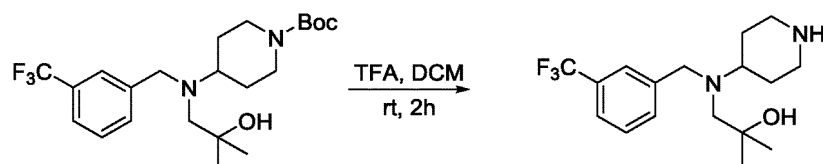


フラスコに tert-ブチル 4-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (358 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、2,2-ジメチルオキシラン (360 mg、5.00 mmol、5.00 当量)、MeOH (10 mL) 及び臭化リチウム (258 mg、3.00 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を 60 °C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた混合物を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、230 mg (53% の収率) の tert-ブチル 4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 431 [M+H]⁺。

【0502】

工程 3 : 2-メチル-1-((ピペリジン-4-イル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)プロパン-2-オール)の調製

【化 4 3 4】



フラスコに tert-ブチル 4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (215 mg、0.500 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填し

た。実施例 1、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、165 mg (定量的) の 2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)プロパン-2-オールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 331 [M+H]⁺。

【0503】

工程 4 : 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化 435】



10

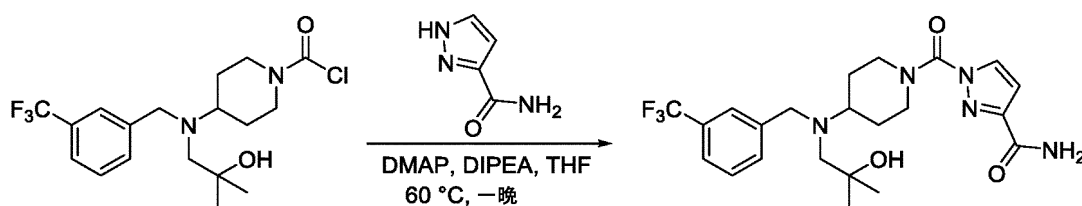
フラスコにトリホスゲン (104 mg、0.350 mmol、0.70 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)プロパン-2-オール (165 mg、0.500 mmol、1.00 当量) 及び DIPEA (258 mg、2.00 mmol、4.00 当量) を 0℃ で加えた。実施例 1、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチして、196 mg (粗製) の 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドを褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 393 [M+H]⁺。

20

【0504】

工程 5 : 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化 436】



30

フラスコに窒素下で 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド (196 mg、0.500 mmol、1.00 当量)、1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (66.6 mg、0.600 mmol、1.20 当量)、THF (10 mL)、DIPEA (258 mg、2.00 mmol、4.00 当量) 及び DMAP (6.1 mg、0.0500 mmol、0.10 当量) を充填した。実施例 1、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を 60℃ で一晩攪拌し、次に水 (20 mL) でクエンチした。粗生成物 (280 mg) を分取 HPLC によって精製して、106.9 mg (46% の収率) の 1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドをオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.

40

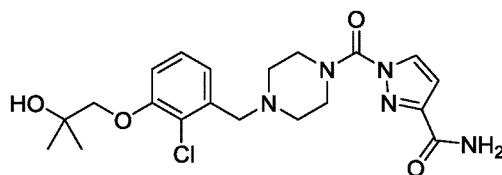
50

5.6 (s, 2H), 1.97–1.94 (m, 2H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 468 [M+H]⁺.

【0505】

実施例 37: 1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

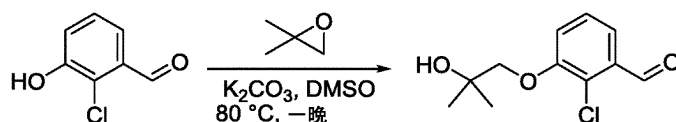
【化 437】



10

工程 1: 2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドの調製

【化 438】



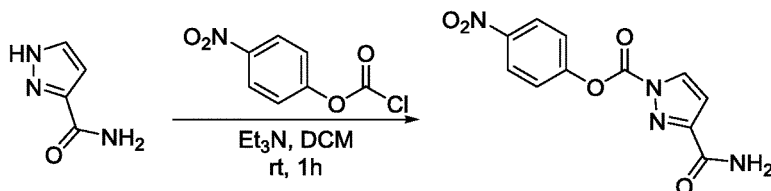
20

フラスコに 2-クロロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.624 g、4.00 mmol、1.00 当量)、2,2-ジメチルオキシラン (0.576 g、8.00 mmol、2.00 当量)、DMSO (10 mL) 及び炭酸カリウム (1.66 g、12.0 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を 80°C で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 40 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、550 mg (60% の収率) の 2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドを無色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 229 [M+H]⁺.

【0506】

工程 2: 4-ニトロフェニル 3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化 439】



30

フラスコに 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.555 g、5.00 mmol、1.00 当量)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.21 g、6.00 mmol、1.20 当量)、DCM (20 mL) 及びトリエチルアミン (1.51 g、15.0 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1.38 g (粗製) の 4-ニトロフェニル 3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 277 [M+H]⁺.

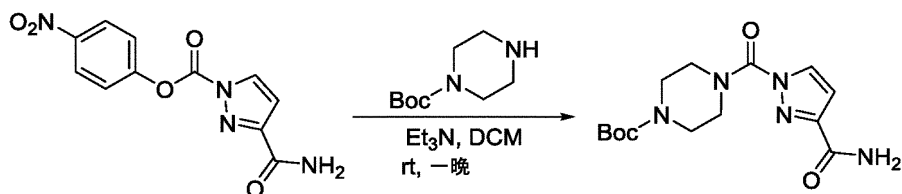
【0507】

工程 3: t-ブチル 4-(3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

50

【化 4 4 0】

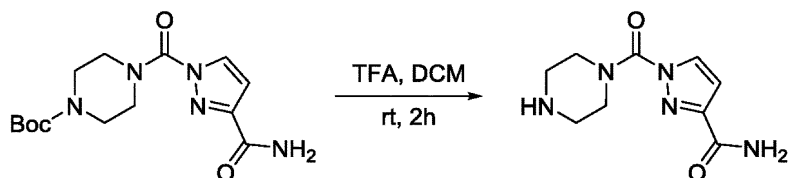


フラスコに4-ニトロフェニル3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (1.38 g、5.00 mmol、1.00 当量)、tert-ブチルピペラジーン-1-カルボキシレート (0.930 g、5.00 mmol、1.00 当量)、DCM (15 mL) 及びトリエチルアミン (1.51 g、15.0 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.500 g (31%の収率) のtert-ブチル4-(3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジーン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 324 [M+H]⁺。

【0508】

工程4: 1-(ピペラジーン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化 4 4 1】

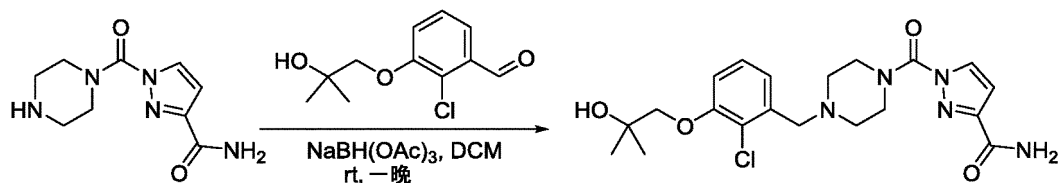


フラスコにtert-ブチル4-(3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジーン-1-カルボキシレート (150 mg、0.460 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及びTFA (2 mL) を充填した。実施例1、工程5に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、110 mg (定量的) の1-(ピペラジーン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 224 [M+H]⁺。

【0509】

工程5: 1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

【化 4 4 2】

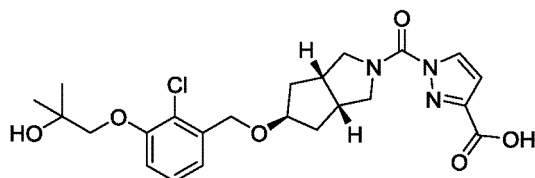


フラスコに1-(ピペラジーン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (75.8 mg、0.340 mmol、1.20 当量)、2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド (64.7 mg、0.280 mmol、1.00 当量) 及びDCM (15 mL) を充填した。混合物を室温で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (241 mg、1.14 mmol、4.00 当量) を加えた。実施例2、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (20 mL) でクエンチした。粗生成物 (200 mg) を分取HPLCによって

精製して、52.7 mg (36%の収率)の1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (br, 1H), 6.90 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.47 (br, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 2.65 (br, 4H), 2.40 (s, 1H), 1.39 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 436 [M+H]⁺.
【0510】

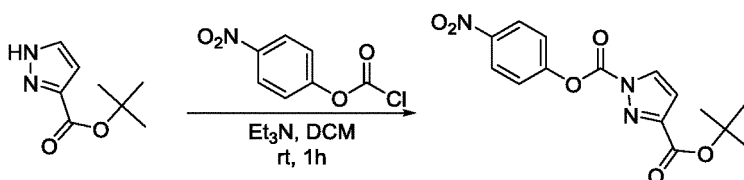
実施例38: 1-(トランス-5-((2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化443】



工程1: 3-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートの調製

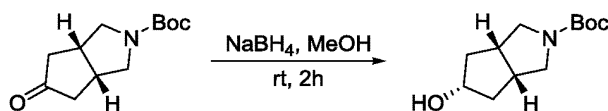
【化444】



実施例4、工程3に記載されるように、フラスコにtert-ブチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(138 mg、0.822 mmol、1.00当量)、クロロ炭酸4-ニトロフェニル(198 mg、0.986 mmol、1.20当量)、トリエチルアミン(249 mg、2.46 mmol、3.00当量)及びDCM(10 mL)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、274 mg(粗製)の3-tert-ブチル1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1,3-ジカルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 334 [M+H]⁺.
【0511】

工程2: tert-ブチル(3aR, 5r, 6aS)-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化445】



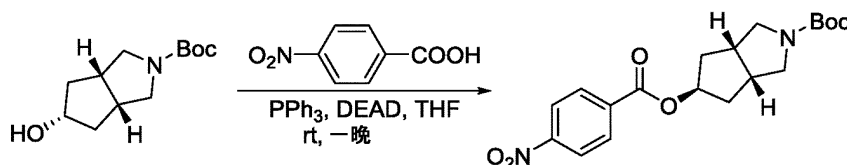
フラスコにtert-ブチル(3aR, 6aS)-5-オキソオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキシレート(1.00 g、4.44 mmol、1.00当量)及びMeOH(15 mL)を充填した。水素化ホウ素ナトリウム(0.507 g、13.4 mmol、3.00当量)を0℃で加えた。実施例15、工程4に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチして、0.950 g(94%の収率)の(3aR, 5r, 6aS)-tert-ブチル5-ヒドロキシヘキサヒ

ドシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 228 [M+H]⁺。

【0512】

工程3: *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-((4-ニトロベンゾイル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートの調製

【化446】



10

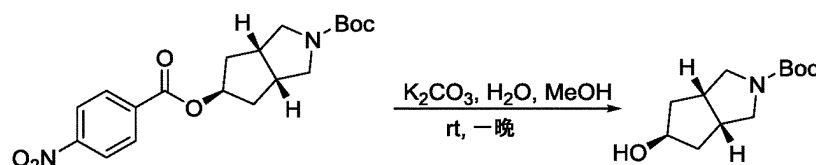
フラスコに窒素下で (3aR, 5r, 6aS) -*tert*-ブチル 5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (2.00 g、8.81 mmol、1.00 当量)、4-ニトロ安息香酸 (1.470 g、8.80 mmol、2.00 当量)、トリフェニルホスフィン (2.30 g、8.80 mmol、2.00 当量) 及び THF (20 mL) を充填した。アゾジカルボン酸ジエチル (1.53 g、8.80 mmol、2.00 当量) を 0℃ で加えた。実施例 15、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (40 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.8 g (54% の収率) の *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-((4-ニトロベンゾイル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 377 [M+H]⁺。

20

【0513】

工程4: *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートの調製

【化447】



30

フラスコに *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-((4-ニトロベンゾイル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (1.8 g、4.79 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (1.32 g、9.58 mmol、2.00 当量)、MeOH (30 mL) 及び水 (10 mL) を充填した。実施例 15、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、900 mg (82% の収率) の *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 228 [M+H]⁺。

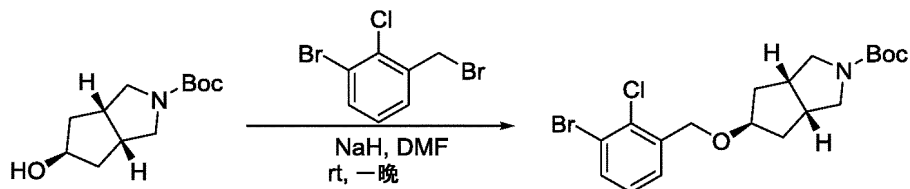
40

【0514】

工程5: *tert*-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-((3-ブロモ-2-クロロベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレートの調製

50

【化 4 4 8】

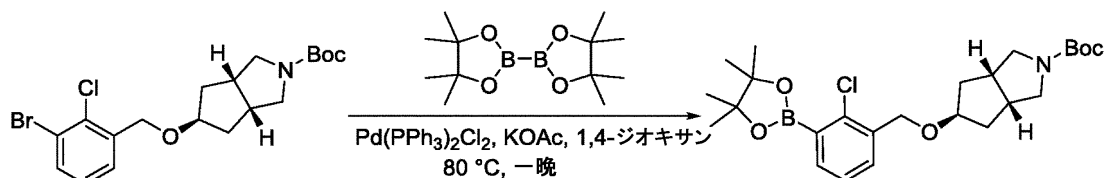


フラスコに *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (600 mg、2.64 mmol、1.00 当量)、1-ブromo-3-(ブromoメチル) - 2-クロロベンゼン (820 mg、2.91 mmol、1.10 当量)、NaH (211 mg、5.28 mmol、2.00 当量) 及び DMF (10 mL) を充填した。実施例 15、工程 7 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、660 mg (60% の収率) の *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((3-ブromo-2-クロロベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 430 [M+H]⁺。

【0515】

工程 6: *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートの調製

【化 4 4 9】



フラスコに *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((3-ブromo-2-クロロベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (500 mg、1.16 mmol、1.00 当量)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (444 mg、1.75 mmol、1.50 当量)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド (246 mg、0.35 mmol、0.30 当量)、酢酸カリウム (341 mg、3.48 mmol、3.00 当量)、1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び窒素を充填した。得られた溶液を 80°C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、480 mg (86% の収率) の *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 478 [M+H]⁺。

【0516】

工程 7: *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3-ヒドロキシベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートの調製

10

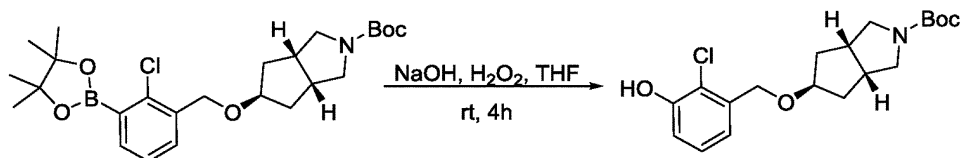
20

30

40

50

【化 4 5 0】

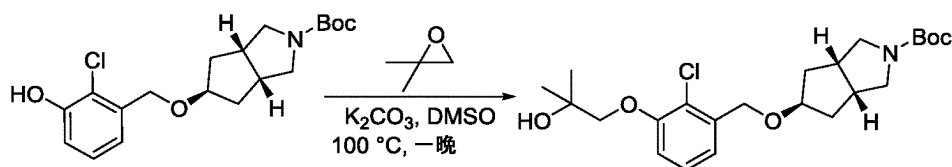


フラスコに *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート (430 mg、0.90 mmol、1.00 当量)、水酸化ナトリウム (72 mg、1.80 mmol、2.00 当量)、過酸化水素 (1.80 mL、1.80 mmol、2.00 当量) 及び THF (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×40 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (1×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、260 mg (定量的) の *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3-ヒドロキシベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 368 [M+H]⁺。

【0517】

工程 8 : *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレートの調製

【化 4 5 1】



フラスコに *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3-ヒドロキシベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート (260 mg、0.708 mmol、1.00 当量)、2, 2-ジメチルオキシラン (61 mg、0.850 mmol、1.20 当量)、炭酸カリウム (294 mg、2.12 mmol、3.00 当量) 及び DMSO (5 mL) を充填した。実施例 41、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 100 °C で一晩攪拌し、水 (5 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、200 mg (64% の収率) の *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 440 [M+H]⁺。

【0518】

工程 9 : 1 - (2-クロロ-3- (((3 a R, 5 s, 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) オキシ) メチル) フェノキシ) - 2-メチルプロパン-2-オールの調製

10

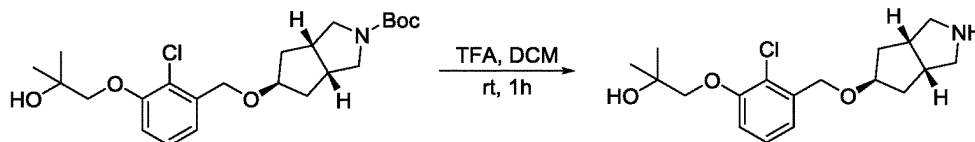
20

30

40

50

【化 4 5 2】

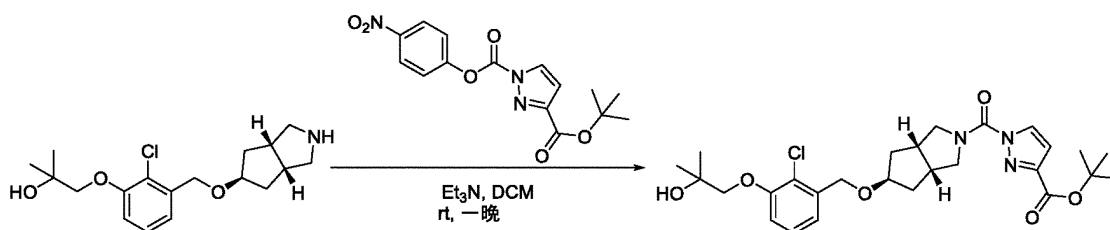


フラスコに *t*-ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((2-クロロ-3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ベンジル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート (200 mg、0.456 mmol、1.00 当量)、DCM (8 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、粗生成物を後処理して、136 mg (定量的) の 1 - (2-クロロ-3- (((3 a R, 5 s, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) オキシ) メチル) フェノキシ) -2-メチルプロパン-2-オールを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 340 [M+H]⁺。

【0519】

工程 10 : *t*-ブチル 1 - (トランス-5 - ((2-クロロ-3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキシレートの調製

【化 4 5 3】

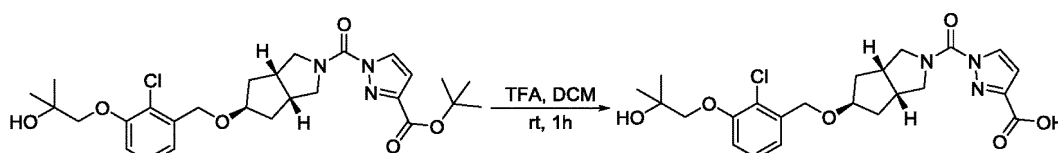


フラスコに 1 - (2-クロロ-3- (((3 a R, 5 s, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) オキシ) メチル) フェノキシ) -2-メチルプロパン-2-オール (136 mg、0.401 mmol、1.00 当量)、3-*t*-ブチル 1 - (4-ニトロフェニル) 1 H-ピラゾール-1, 3-ジカルボキシレート (160 mg、0.481 mmol、1.20 当量)、トリエチルアミン (121 mg、1.20 mmol、3.00 当量) 及び DCM (5 mL) を充填した。実施例 4、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、180 mg (82% の収率) の *t*-ブチル 1 - ((3 a R, 5 s, 6 a S) -5 - ((2-クロロ-3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル) -1 H-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 534 [M+H]⁺。

【0520】

工程 11 : 1 - (トランス-5 - ((2-クロロ-3- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カルボニル) -1 H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

【化 4 5 4】



10

20

30

40

50

フラスコに *t*-ブチル 1-((3*a*R, 5*s*, 6*a*S)-5-((2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート (180 mg、0.338 mmol、1.00 当量)、DCM (8 mL) 及び TFA (1 mL) を充填した。実施例 1、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、32.8 mg (21% の収率) の 1-(トランス-5-((2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 2.94 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.84 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 495 [M+NH₄]⁺。

10

【0521】

実施例 39～456：実施例 39～456 を、実施例 1～38 に記載されるのと同様の手順によって調製した。

【0522】

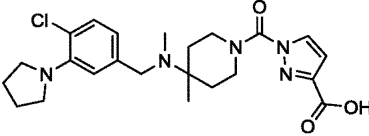
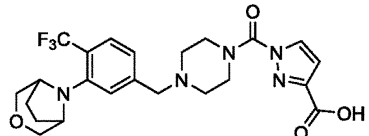
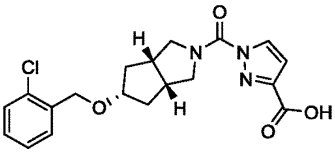
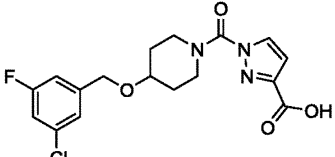
20

30

40

50

【表 1】

実施例	名称	構造	NMR (^1H NMR, 300 MHz又は 400 MHz, メタノール- d)	MS [M+H] $^+$
39	1-(4-((4-クロロ-3- (ピロリジン-1- イル)ベンジル)(メチル) アミノ)-4- メチルピペリジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 - 8.08 (m, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 1H), 6.95 - 7.09 (m, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 1H), 6.71 - 6.79 (m, 1H), 3.51 - 4.25 (m, 6H), 3.30 - 3.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 4H), 1.71 - 1.85 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)	460.1
40	1-(4-(3-(3-オキサ-8- アザビシクロ[3.2.1]オク タン-8-イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 - 8.17 (m, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 1H), 7.05 - 7.21 (m, 2H), 6.74 - 6.87 (m, 1H), 3.54 - 4.01 (m, 12H), 2.63 - 2.71 (m, 4H), 1.91 - 2.04 (m, 4H)	494.5
41	1-(シス-5-(2- クロロベンジル)オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.45 (m, 1H), 4.15 - 4.20 (m, 1H), 3.88 - 4.06 (m, 3H), 2.83 (br, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 1.82 - 1.85 (m, 2H)	412.4 [M+Na] $^+$
42	1-(4-((3-クロロ-5- フルオロベンジル)オキシ) ピペリジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.04 (br, 2H), 3.72 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 2H), 1.99 - 2.07 (m, 2H), 1.73 - 1.83 (m, 2H)	399.1 [M+NH $_4$] $^+$

【 0 5 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 2】

43	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.76 - 3.80 (m, 6H), 2.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.72 - 1.84 (m, 6H)	471.4
44	1-(2-(3-クロロ-5-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.74 - 6.82 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.85 (br, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 2H), 3.48 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.32 (m, 6H), 1.91 - 2.08 (m, 6H), 1.76 - 1.88 (m, 4H)	472.2
45	1-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 6.94 - 6.99 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)	441.2
46	1-(4-((4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 - 8.11 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.07 - 7.17 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.76 - 4.75 (m, 4H), 3.37 - 3.64 (m, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.90 - 2.17 (m, 8H), 2.48 (s, 3H)	460.1
47	1-(4-((3-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 - 8.15 (m, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.90 - 4.78 (m, 4H), 3.32 - 3.83 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.85 - 2.27 (m, 8H), 1.49 (s, 3H)	460.3

【 0 5 2 4 】

10

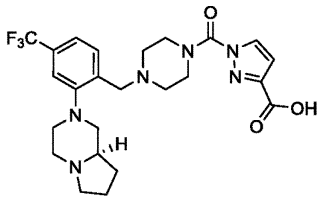
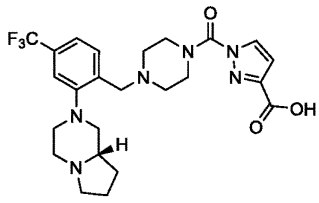
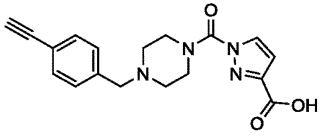
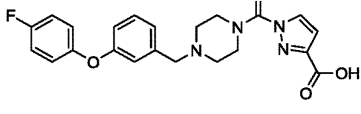
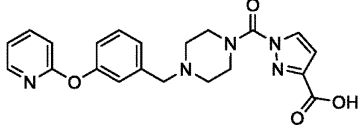
20

30

40

50

【表 3】

48	(R)-1-(4-(2-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 5H), 3.01 - 3.26 (m, 4H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.09 - 2.23 (m, 3H), 1.91 (br, 1H)	507.5
49	(S)-1-(4-(2-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.43 - 3.50 (m, 5H), 3.12 - 3.15 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 2H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.06 - 2.13 (m, 3H), 1.82 (br, 1H)	507.5
50	1-(4-(4-エチニルベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H)	339.0
51	1-(4-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 7.13 (m, 6H), 6.88 - 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88 (br, 4H), 3.68 (br, 2H), 2.70 (br, 4H)	425.0
52	1-(4-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 - 8.14 (m, 2H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (br, 1H), 7.04 - 7.14 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.76 (br, 2H), 2.77 (br, 4H)	408.0

【 0 5 2 5 】

10

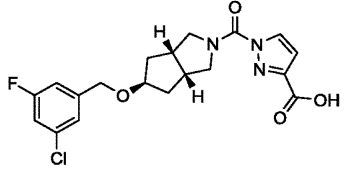
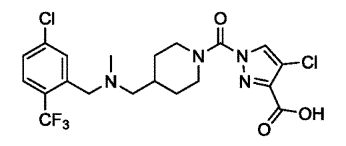
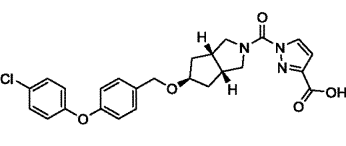
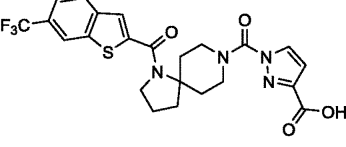
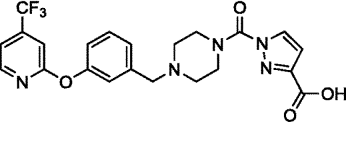
20

30

40

50

【表 4】

53	1-(トランス-5-((3-クロロ-5-フルオロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20 - 4.24 (m, 1H), 3.87 - 4.10 (m, 3H), 3.68 - 3.75 (m, 1H), 2.91 (br, 2H), 2.03 - 2.11 (m, 2H), 1.77 - 1.83 (m, 2H)	425.2 [M+NH ₄] ⁺
54	4-クロロ-1-(4-(((5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H), 4.37 - 4.40 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.08 - 3.14 (m, 2H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.86 - 1.93 (m, 3H), 1.22 - 1.32 (m, 2H)	493.0
55	1-(トランス-5-((4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 4H), 6.95 - 7.00 (m, 4H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.60 - 4.27 (m, 5H), 2.92 (br, 2H), 2.09 - 2.12 (m, 2H), 1.77 - 1.86 (m, 2H)	499.2 [M+NH ₄] ⁺
56	1-(1-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.61 (br, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 - 3.32 (m, 4H), 2.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.98 - 2.00 (m, 2H), 1.60 - 1.64 (m, 2H)	507.0
57	1-(4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.74 (br, 4H)	476.4

【 0 5 2 6 】

10

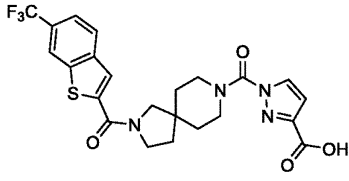
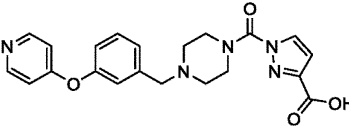
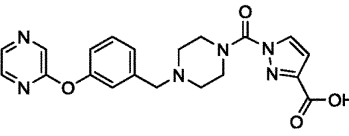
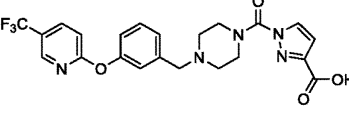
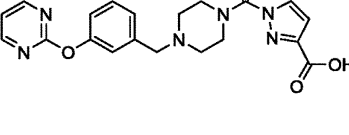
20

30

40

50

【表 5】

58	1-(2-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.32 (s, 1H), 8.04 - 8.12 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 4.02 - 4.06 (m, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 6H), 3.63 (br, 1H), 2.02 - 2.07 (m, 2H), 1.78 - 1.83 (m, 4H)	507.2
59	1-(4-(3-(ピリジン-4-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.40 - 8.42 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (br, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 1H), 6.97 - 6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.73 (br, 2H), 2.72 (br, 4H)	408.2
60	1-(4-(3-(ピラジン-2-ルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.57 - 2.60 (t, J = 2.7 Hz, 4H)	409.4
61	1-(4-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.42 (br, 1H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.90 (m, 6H), 2.78 (br, 4H)	476.4
62	1-(4-(3-(ピリミジン-2-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H)	409.4

【 0 5 2 7 】

10

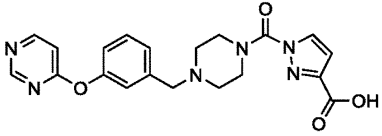
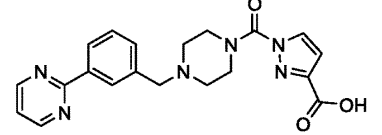
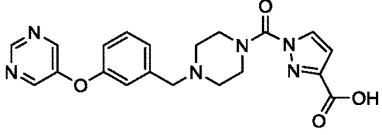
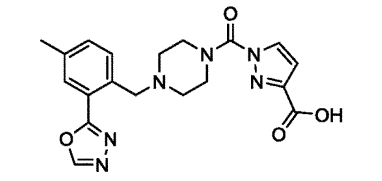
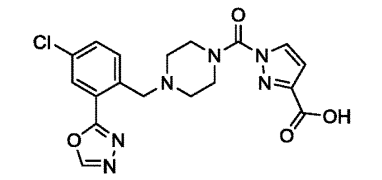
20

30

40

50

【表 6】

63	1-(4-(3-(ピリミジン-4-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H)	409.0
64	1-(4-(3-(ピリミジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.37 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 - 4.04 (m, 6H), 2.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H)	393.4
65	1-(4-(3-(ピリミジン-5-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.90 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.60 (t, J = 4.8 Hz, 4H)	409.1
66	1-(4-(4-メチル-2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.07 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.78 (br, 4H), 2.80 (br, 4H), 2.43 (s, 3H)	397.5
67	1-(4-(4-クロロ-2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.09 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (br, 4H), 2.62 - 2.64 (m, 4H)	417.4

【 0 5 2 8 】

10

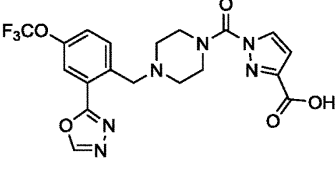
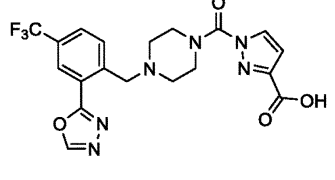
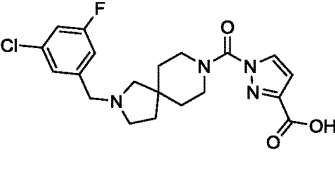
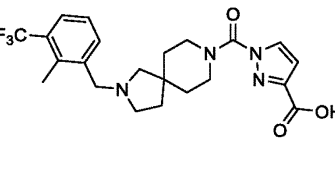
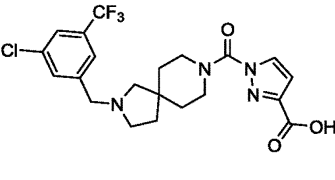
20

30

40

50

【表 7】

68	1-(4-(2-(1,3,4- オキサジアゾール-2-イル)-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.68 (br, 4H), 2.57 - 2.59 (m, 4H)	467.4
69	1-(4-(2-(1,3,4- オキサジアゾール-2-イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 9.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.67 (br, 4H), 2.54 - 2.56 (m, 4H)	451.5
70	1-(2-(3-クロロ-5- フルオロベンジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.13 - 4.19 (m, 2H), 3.77 (br, 2H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 3.22 - 3.32 (m, 2H), 3.10 (br, 2H), 1.96 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 4H)	421.1
71	1-(2-(2-メチル-3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.83 (br, 2H), 3.72 (br, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.82 (m, 4H)	451.2
72	1-(2-(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.86 (m, 4H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H)	471.2

【 0 5 2 9 】

10

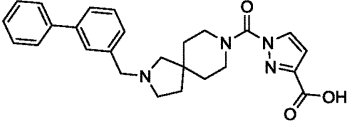
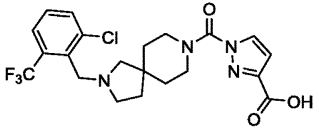
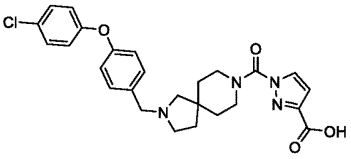
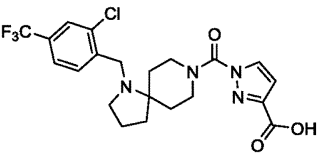
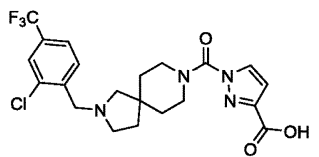
20

30

40

50

【表 8】

73	1-(2-([1,1'- ビフェニル]-3- イルメチル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.49 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.40 (s, 2H) 3.86 (br, 2H), 3.68 (br, 2H), 3.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 4H)	445.3
74	1-(2-(2-クロロ-6- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.06 (br, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (br, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 - 3.77 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.64 - 1.74 (m, 6H)	471.2
75	1-(2-(4-(4- クロロフェノキシ)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 4H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 2H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 4H)	495.2
76	1-(1-(2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.61 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.58 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.09 - 3.19 (m, 2H), 2.75 - 2.80 (m, 2H), 2.00 - 2.04 (m, 4H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.89 (m, 2H)	471.3
77	1-(2-(2-クロロ-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.72 - 3.86 (m, 4H), 2.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 4H)	471.2

【 0 5 3 0 】

10

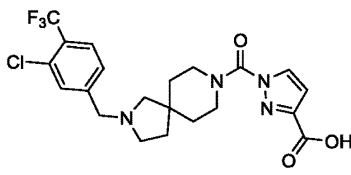
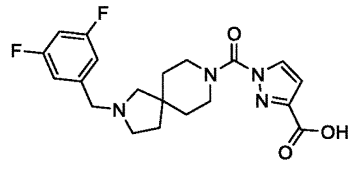
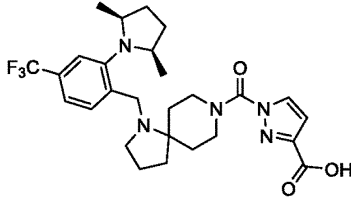
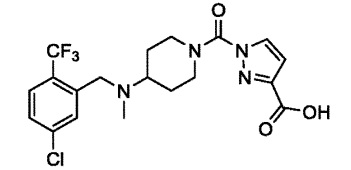
20

30

40

50

【表 9】

78	1-(2-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.71 - 3.80 (m, 4H), 2.94 - 3.22 (m, 4H), 1.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H)	471.2
79	1-(2-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.82 - 3.87 (m, 2H), 3.67 - 3.72 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.87 (m, 4H)	405.2
80	1-(1-(2-((2R,5S)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.62 (br, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.10 - 3.32 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.01 - 2.13 (m, 6H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 1.61 - 1.88 (m, 2H), 1.57 - 1.60 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	534.3
81	1-(4-((5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.52 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.06 - 3.14 (m, 2H), 2.81 - 2.89 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 2H), 1.69 - 1.82 (m, 2H)	445.1

【 0 5 3 1 】

10

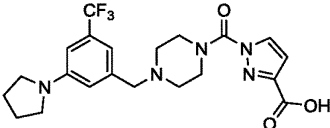
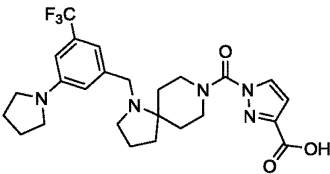
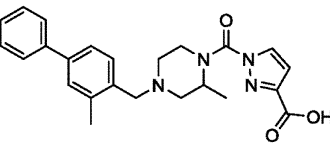
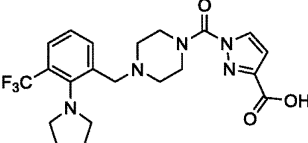
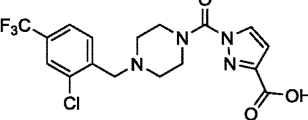
20

30

40

50

【表 1 1】

87	1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.93 (br, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.34 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.32 (m, 2H), 2.74 - 2.78 (m, 4H), 2.04 - 2.10 (m, 4H)	452.0
88	1-(1-(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスビロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 - 6.80 (m, 2H), 4.76 (br, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.34 - 3.56 (m, 4H), 3.09 - 3.32 (m, 4H), 2.26 - 2.46 (m, 4H), 1.96 - 2.12 (m, 6H), 1.81 - 1.85 (m, 2H)	506.1
89	1-(2-メチル-4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.43 (m, 6H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.20 - 4.25 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	419.2
90	1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 6.79 (s, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.21 - 3.32 (m, 4H), 2.60 - 2.63 (m, 4H), 1.99 - 2.05 (m, 4H)	452.0
91	1-(4-(2-(クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (t, J = 5.0 Hz, 4H)	416.9

【 0 5 3 3 】

10

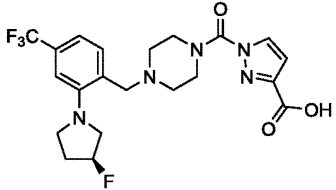
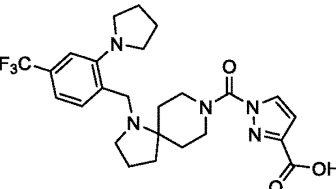
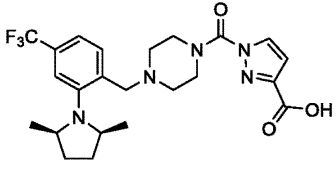
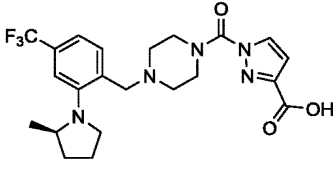
20

30

40

50

【表 1 2】

92	(S)-1-(4-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.21 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.27 - 5.41 (m, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.76 (br, 2H), 3.46 - 3.69 (m, 3H), 3.21 - 3.26 (m, 1H), 2.65 - 2.67 (m, 4H), 2.22 - 2.34 (m, 2H)	470.5
93	1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.70 (br, 2H), 4.39 (br, 2H), 3.19 - 3.24 (m, 8H), 2.56 (br, 4H), 2.02 - 2.08 (m, 6H), 1.80 - 1.84 (m, 2H)	506.1
94	1-(4-(2-((2R,5S)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 - 4.02 (m, 6H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 2.55 - 2.67 (m, 4H), 2.05 - 2.12 (m, 2H), 1.53 - 1.58 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	480.3
95	(R)-1-(4-(2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.90 (m, 7H), 3.56 - 3.58 (m, 1H), 2.81 - 2.87 (m, 1H), 2.70 (br, 4H), 2.21 - 2.23 (m, 1H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.88 (m, 1H), 1.52 - 1.70 (m, 1H), 0.98 - 1.02 (m, 3H)	466.5

【 0 5 3 4 】

10

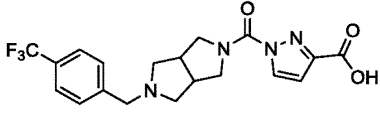
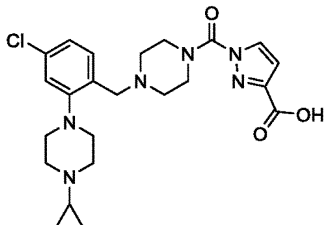
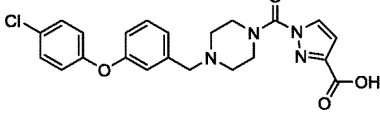
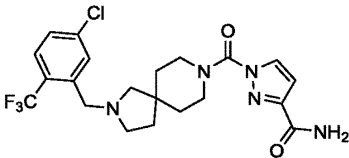
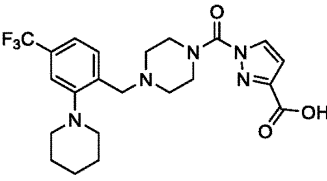
20

30

40

50

【表 1 3】

96	1-(5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 - 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.66 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.80 - 4.27 (m, 6H), 2.97 - 3.14 (m, 4H), 2.63 - 2.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H)	409.1
97	1-(4-(4-クロロ-2-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.16 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.12 - 3.17 (m, 8H), 2.72 - 2.74 (m, 4H), 2.29 (br, 1H), 0.74 (br, 4H)	473.0
98	1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 3H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (br, 4H), 3.76 (br, 2H), 2.79 (br, 4H)	441.4
99	1-(2-(5-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.49 (br, 1H), 3.54 - 3.90 (m, 6H), 2.60 - 2.76 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.75 - 1.77 (m, 6H)	470.2
100	1-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.90 (m, 6H), 2.92 (br, 4H), 2.77 (br, 4H), 1.76 - 1.77 (m, 4H), 1.63 (br, 2H)	466.5

【 0 5 3 5 】

10

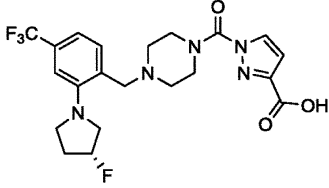
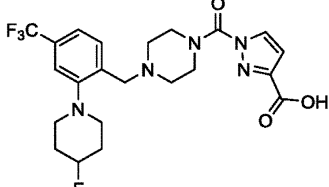
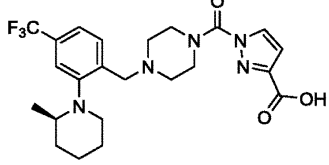
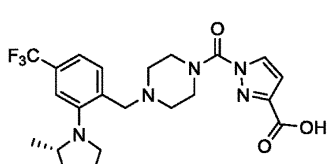
20

30

40

50

【表 1 4】

101	(R)-1-(4-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.27 - 5.41 (m, 1H), 3.71 - 4.04 (m, 6H), 3.45 - 3.71 (m, 3H), 3.21 - 3.26 (m, 1H), 2.55 - 2.89 (m, 4H), 2.24 - 2.36 (m, 2H)	470.5
102	1-(4-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.88 (m, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.79 (br, 2H), 3.11 - 3.17 (m, 2H), 2.88 - 2.95 (m, 2H), 2.70 (br, 4H), 2.08 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 2.05 (m, 3H)	484.5
103	(R)-1-(4-(2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.89 (m, 6H), 3.02 - 3.11 (m, 2H), 2.69 (br, 4H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 1.83 - 1.88 (m, 2H), 1.70 - 1.75 (m, 2H), 1.44 - 1.56 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	480.5
104	(S)-1-(4-(2-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.90 (m, 7H), 3.57 - 3.61 (m, 1H), 2.82 - 2.87 (m, 1H), 2.70 (br, 4H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 1.98 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.61 - 1.68 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	466.5

【 0 5 3 6 】

10

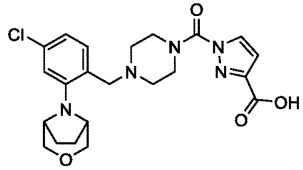
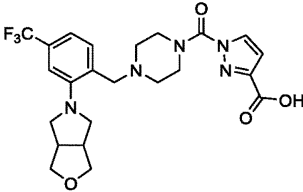
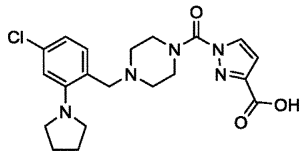
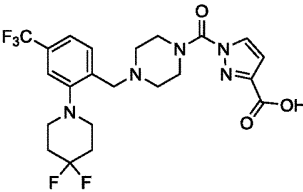
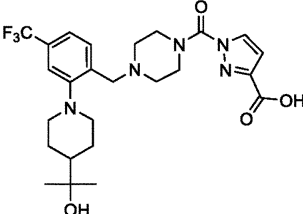
20

30

40

50

【表 15】

105	1-(4-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 7.01 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.95 (m, 10H), 3.66 - 3.68 (m, 2H), 2.77 (br, 4H), 1.96 - 2.05 (m, 4H)	460.4
106	1-(4-(2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.41 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.96 (br, 8H), 3.74 - 3.79 (m, 2H), 3.02 - 3.20 (m, 4H), 3.02 (br, 2H), 2.82 (br, 4H)	494.5
107	1-(4-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 - 6.92 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.91 (m, 6H), 3.30 - 3.19 (m, 4H), 2.80 (br, 4H), 2.06 - 1.92 (m, 4H)	418.5
108	1-(4-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.10 - 3.13 (m, 4H), 2.69 - 2.72 (m, 4H), 2.12 - 2.24 (m, 4H)	502.5
109	1-(4-(2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (br, 6H), 3.24 - 3.27 (m, 2H), 2.70 - 2.77 (m, 6H), 1.89 - 1.92 (m, 2H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.44 - 1.50 (m, 1H), 1.25 (s, 6H)	524.5

【0537】

10

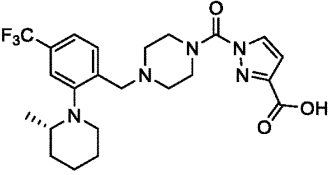
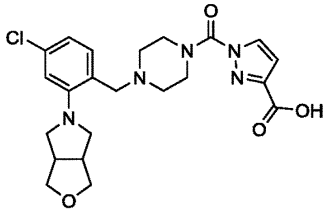
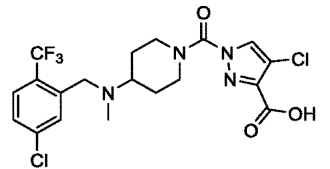
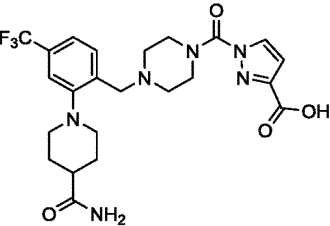
20

30

40

50

【表 1 6】

110	(S)-1-(4-(2-(2- メチルピペリジン-1- イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.84 - 3.90 (m, 6H), 3.02 - 3.04 (m, 2H), 2.71 (br, 4H), 2.57 - 2.62 (m, 1H), 1.84 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.58 (m, 2H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)	480.2
111	1-(4-(4-クロロ-2- (テトラヒドロ-1H- フロ[3,4-c]ピロール- 5(3H)- イル)ベンジル)ピペラジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.15 (s, 1H), 7.42(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.93 - 4.91 (m, 10H), 3.11 - 3.16 (m, 4H), 2.96 - 3.01 (m, 6H)	460.4
112	4-クロロ-1-(4-((5- クロロ-2- (トリフルオロメチル)ベン ジル)(メチル)アミノ) ピペリジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.05 - 3.16 (m, 2H), 2.84 - 2.89 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.93 - 2.03 (m, 2H), 1.71 - 1.81 (m, 2H)	479.1
113	1-(4-(2-(4- カルバモイルピペリジン -1-イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.39 - 7.41(m, 2H), 6.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 6H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 2.66 - 2.85 (m, 6H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 1.95 - 1.98 (m, 4H)	509.2

【 0 5 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 17】

114	1-(4-(2-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.96 (br, 2H), 3.87 (br, 4H), 3.16 - 3.20 (m, 2H), 2.68 (br, 4H), 2.06 - 2.12 (m, 2H), 1.54 - 1.58 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	480.3
115	1-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (br, 6H), 3.08 (br, 4H), 2.91 - 2.93 (m, 2H)	393.1
116	1-(5-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 6.97 - 7.00 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 - 4.30 (m, 6H), 3.35 (br, 1H), 3.33 - 3.34 (m, 1H), 3.13 (br, 2H), 3.03 - 3.06 (m, 2H)	467.4
117	1-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.12 (m, 6H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 3.00 - 3.11 (m, 4H)	425.2
118	1-(4-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.85 (m, 8H), 3.68 - 3.70 (m, 2H), 2.70 (br, 4H), 2.03 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.99 (m, 2H)	494.5

【0539】

10

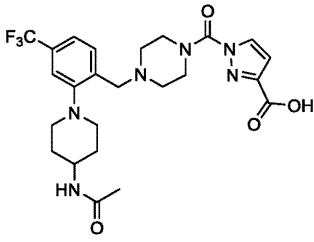
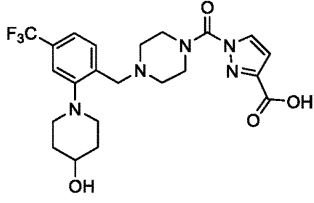
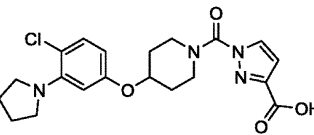
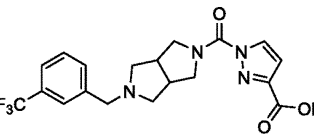
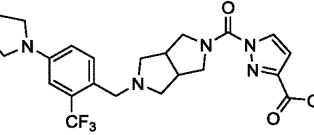
20

30

40

50

【表 18】

119	1-(4-(2-(4- アセトアミドピペリジン- 1-イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.88 (m, 7H), 3.18 - 3.21 (m, 2H), 2.83 - 2.88 (m, 2H), 2.74 (br, 4H), 1.97 - 2.01 (m, 5H), 1.67 - 1.76 (m, 2H)	523.3
120	1-(4-(2-(4- ヒドロキシピペリジン-1- イル)-4- トリフルオロメチル)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.89 (m, 7H), 3.16 - 3.32 (m, 2H), 2.76 - 2.85 (m, 6H), 1.92 - 2.05 (m, 2H), 1.71 - 1.79 (m, 2H)	482.5
121	1-(4-(4-クロロ-3- (ピロリジン-1- イル)フェノキシ)ピペリジ ン-1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.87 - 4.05 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 4H), 1.77 - 2.20 (m, 8H)	419.3
122	1-(5-(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.78 (m, 4H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (br, 4H), 3.23 - 3.32 (m, 2H), 2.99 - 3.11 (m, 4H)	409.4
123	1-(5-(4-(ピロリジン- 1-イル)-2- (トリフルオロメチル)ベン ジル)オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.19 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.82 (m, 3H), 3.51 - 4.61 (m, 6H), 3.28 - 3.37 (m, 6H), 2.92 - 3.18 (m, 4H), 2.05 (br, 4H)	478.5

【0540】

10

20

30

40

50

【表 19】

124	1-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.79 (m, 3H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.69 - 4.16 (m, 6H), 3.04 (br, 4H), 2.84 (br, 2H)	443.1
125	1-(トランス-5-([1,1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.23 (m, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 2H), 7.24 - 7.51 (m, 4H), 7.08 - 7.23 (m, 2H), 6.87 - 6.98 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.03 - 5.16 (m, 1H), 3.50 - 4.41 (m, 4H), 2.88 - 3.13 (m, 2H), 2.10 - 2.40 (m, 2H), 1.87 - 2.10 (m, 2H)	435.2 [M+NH ₄] ⁺
126	1-(1-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.68 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.36 - 3.58 (m, 4H), 2.45 - 2.70 (m, 4H), 2.15 - 2.22 (m, 4H)	505.5
127	1-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.73 - 3.90 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 6H)	438.3
128	4-クロロ-1-(トランス-5-((2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.25 (s, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96 - 4.15 (m, 2H), 3.60 - 3.77 (m, 4H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 - 2.02 (m, 2H), 1.61 (s, 2H)	436.0

【 0 5 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 20】

129	1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.87 (s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 3H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 3H), 3.85 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.60 - 2.63 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)	455.2
130	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.33 (s, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 3.66 - 3.86 (m, 6H), 2.75 - 2.79 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.27 - 2.29 (m, 3H), 1.70 - 1.85 (m, 6H)	485.2
131	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.89 (br, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.47 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (m, 4H)	471.2
132	4-クロロ-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.20 (s, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 3H), 3.89 (br, 4H), 3.70 - 3.74 (m, 2H), 2.72 (br, 4H)	475.1
133	4-クロロ-1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 - 7.74 (m, 1H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.67 - 3.84 (m, 4H), 2.97 - 3.02 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.89 - 1.94 (m, 2H), 1.74 - 1.86 (m, 4H)	505.0

【0542】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

134	4-クロロ-1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (s, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 4.23 - 4.27 (m, 2H), 3.65 - 3.82 (m, 8H), 1.93 - 1.97 (m, 4H)	491.0
135	4-メチル-1-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.83 (s, 1H), 7.53 - 7.55 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.74 - 3.75 (m, 8H), 3.24 - 3.32 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 8H)	506.1
136	4-クロロ-1-(5-(2,5-ジクロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.24 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 3.79 - 4.01 (m, 6H), 2.98 (br, 2H), 2.70 - 2.82 (m, 4H)	443.0
137	4-クロロ-1-(5-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.21 (s, 1H), 7.33 - 7.44 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 3H), 3.98 - 4.04 (m, 6H), 3.19 - 3.22 (m, 2H), 3.10 (br, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 2H)	501.1
138	4-クロロ-1-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.86 (m, 2H), 4.22 (br, 2H), 3.82 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.52 - 3.61 (m, 4H), 3.26 (br, 2H), 3.11 (br, 2H), 2.04 - 2.08 (m, 4H), 1.99 - 2.01 (m, 2H), 1.73 - 1.84 (m, 4H)	540.2

【 0 5 4 3 】

10

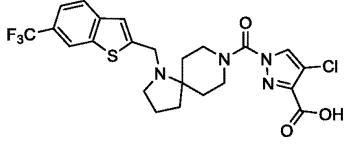
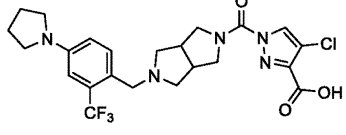
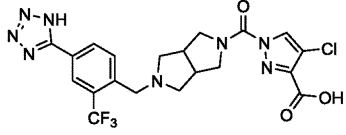
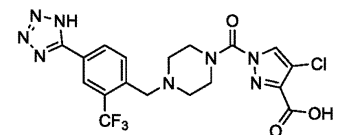
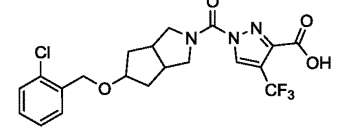
20

30

40

50

【表 2 2】

139	4-クロロ-1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 2H), 4.11 (br, 2H), 3.13 - 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.98 (m, 2H), 1.84 - 2.03 (m, 6H), 1.59 - 1.64 (m, 2H)	527.0
140	4-クロロ-1-(5-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 6.77 - 6.82 (m, 2H), 3.79 - 4.22 (m, 6H), 3.42 (br, 2H), 3.33 - 3.35 (m, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 3.01 - 3.13 (m, 4H), 1.99 - 2.08 (m, 4H)	512.3
141	1-(5-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.23 - 8.28 (m, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 4.24 (br, 6H), 2.89 (br, 2H), 2.57 - 2.73 (m, 4H)	511.4
142	1-(4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.38 (s, 1H), 8.25 - 8.28 (m, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 3.81 - 3.84 (m, 6H), 2.65 (t, J = 4.6 Hz, 4H)	484.9
143	1-(5-(2-(クロロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.46 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.82 - 4.19 (m, 5H), 2.83 (br, 2H), 2.16 (br, 2H), 1.82 - 1.87 (m, 2H)	480.0 [M+Na] ⁺

【 0 5 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

144	1-(4-(4-エチルベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.63 (br, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.54 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H)	338.0
145	4-クロロ-1-(4-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.28 - 8.30 (m, 1H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 7.95 - 7.98 (m, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 2H), 7.68 - 7.70 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 1H), 3.77 - 4.15 (m, 6H), 2.61 (br, 4H)	533.0
146	1-(5-(2,5-ジクロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 - 7.36 (m, 1H), 3.65 (s, 7H), 2.87 (br, 2H), 2.50 - 2.58 (m, 4H)	476.9
147	1-(5-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.45 (s, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 6.90 - 7.10 (m, 4H), 4.00 (br, 6H), 3.10 (br, 6H)	535.0
148	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 - 7.72 (m, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54 - 3.80 (m, 4H), 2.72 - 2.77 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.74 - 1.95 (m, 6H)	539.5

【 0 5 4 5 】

10

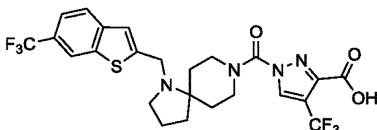
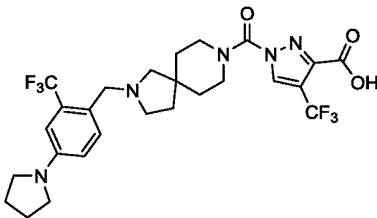
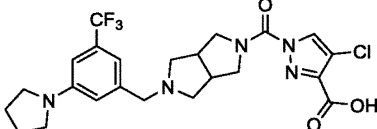
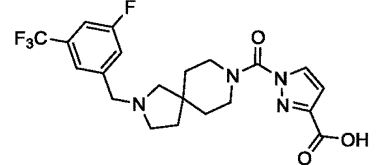
20

30

40

50

【表 2 4】

149	4-(トリフルオロメチル)- 1-(1-((6- (トリフルオロメチル)ベン ゾ[b]チオフェン-2- イル)メチル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.41 - 4.45 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 - 2.05 (m, 6H), 1.64 - 1.68 (m, 2H)	561.2
150	1-(2-(4-(ピロリジン- 1-イル)-2- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-4- (トリフルオロメチル)- 1H-ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.41 (s, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 6.77 - 6.82 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.63 - 3.80 (m, 4H), 3.30 - 3.32 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.96 - 2.04 (m, 6H), 1.67 - 1.86 (m, 4H)	574.3
151	4-クロロ-1-(5-(3- (ピロリジン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.19 (s, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.70 - 4.28 (m, 6H), 3.27 - 3.32 (m, 6H), 3.05 - 3.11 (m, 4H), 2.00 - 2.03 (m, 4H)	512.5
152	1-(2-(3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 - 3.87 (m, 2H), 3.68 - 3.73 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.73 - 1.85 (m, 4H)	455.2

【 0 5 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

153	1-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 3H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 - 3.87 (m, 2H), 3.60 - 3.71 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 4H)	453.2
154	1-(2-(3-(クロロ-4-メチルベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 - 3.38 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.84 - 3.89 (m, 2H), 3.66 - 3.71 (m, 2H), 3.32 - 3.40 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 4H)	417.2
155	1-(2-(3-(メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.83 - 3.88 (m, 2H), 3.67 - 3.72 (m, 2H), 3.30 - 3.32 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.03 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 4H)	451.3
156	1-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメチル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 - 7.64 (m, 3H), 7.33 - 7.49 (m, 4H), 7.11 - 7.33 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.63 - 4.37 (m, 6H), 3.33 - 3.42 (m, 2H), 2.97 - 3.18 (m, 4H)	417.2
157	1-(トランス-5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (m, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 1H), 7.40 - 7.61 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 3.50 - 4.20 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.00 - 2.23 (m, 2H), 1.68 - 1.94 (m, 2H)	441.2 [M+NH ₄] ⁺

【 0 5 4 7 】

10

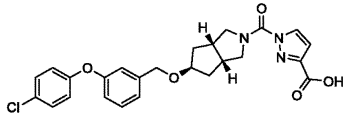
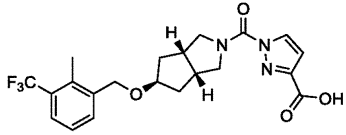
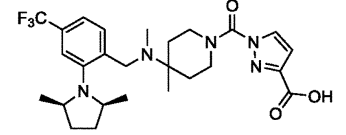
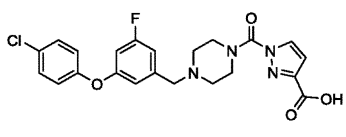
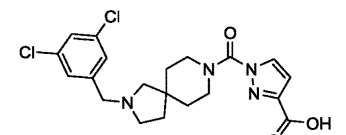
20

30

40

50

【表 2 6】

158	1-(トランス-5-((3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (m, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 3H), 7.06 - 7.19 (m, 1H), 6.87 - 7.03 (m, 4H), 6.75 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.43 - 4.32 (m, 5H), 2.90 (s, 2H), 1.99 - 2.18 (m, 2H), 1.70 - 1.91 (m, 2H)	504.2 [M+Na] ⁺
159	1-(トランス-5-((2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.27 - 7.41 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.22 - 4.37 (m, 1H), 3.47 - 4.19 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.45 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.99 - 2.23 (m, 2H), 1.77 - 1.91 (m, 2H)	460.2 [M+Na] ⁺
160	1-(4-((2-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (br, 4H), 3.70 (br, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 2.21 (m, 4H), 1.87 (br, 2H), 1.50 - 1.66 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.1 Hz, 6H)	522.3
161	1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 4H)	459.2
162	1-(2-(3,5-ジクロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 3H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 2H), 3.70 - 3.78 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H)	437.1

【 0 5 4 8 】

10

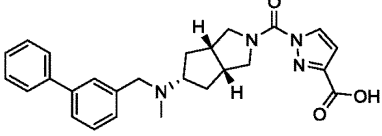
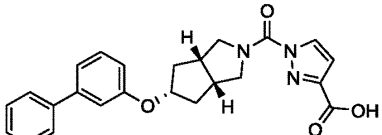
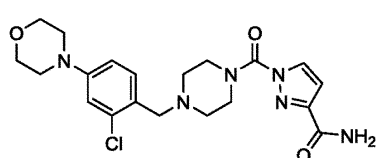
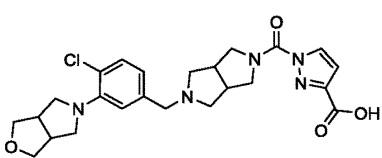
20

30

40

50

【表 2 7】

163	1-(シス-5-([1,1'- ピフェニル]-3- イルメチル)(メチル) アミノ)オクタヒドロシクロ ペンタ[<i>c</i>]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 - 7.82 (m, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.46 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 3H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (br, 4H), 3.62 - 3.74 (m, 1H), 2.82 (br, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.46 - 2.55 (m, 2H), 1.89 - 2.04 (m, 2H)	445.2
164	1-(シス-5-([1,1'- ピフェニル]-3- イルオキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.04 - 8.14 (s, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.24 - 7.37 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 - 7.07 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.87 (m, 1H), 6.64 - 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.92 - 5.02 (m, 1H), 3.70 - 4.44 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.23 - 2.40 (m, 2H), 1.81 - 2.00 (m, 2H)	435.3 [M+NH ₄] ⁺
165	1-(4-(2-クロロ-4- モルホリノベンジル) ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボキサミド		δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 6.89 - 6.96 (m, 2H), 6.78 - 6.82 (m, 1H), 6.67 (br, 1H), 5.56 (br, 1H), 3.84 - 3.88 (m, 8H), 3.63 (br, 2H), 3.15 - 3.18 (m, 4H), 2.63 (br, 4H)	433.2
166	1-(5-(4-クロロ-3- (テトラヒドロ-1H- フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール- 5(3H)- イル)ベンジル)オクタヒドロ ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.94 - 4.40 (m, 8H), 3.94 - 3.64 (m, 2H), 3.31 - 3.36 (m, 2H), 3.08 - 3.30 (m, 8H), 2.92 - 2.99 (m, 2H)	486.2

【 0 5 4 9 】

10

20

30

40

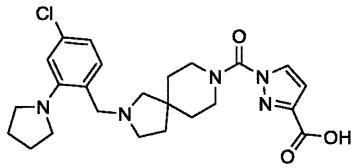
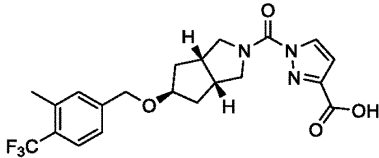
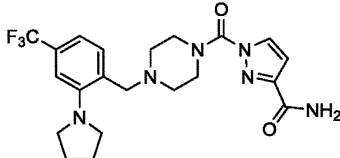
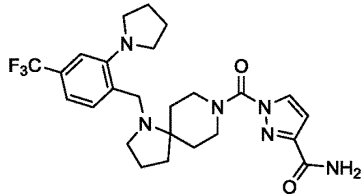
50

【表 2 8】

167	1-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 3H), 3.86 (br, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.28 - 3.32 (m, 4H), 2.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.02 - 2.06 (m, 4H)	452.2
168	1-(2-(3-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 - 3.89 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 6H), 3.22 (s, 2H), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 4H), 1.83 - 1.75 (m, 4H)	472.2
169	1-(2-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.81 - 3.88 (m, 6H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.33 (m, 2H), 3.21 - 3.24 (m, 4H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 4H)	488.2
170	1-(2-(3-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (br, 2H), 3.74 (br, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H)	513.3

【 0 5 5 0 】

【表 2 9】

171	1-(2-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (br, 2H), 3.72 (br, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.27 - 3.30 (m, 1H), 3.10 - 3.25 (m, 6H), 2.05 - 2.00 (m, 6H), 1.86 - 1.74 (m, 4H)	472.3
172	1-(トランス-5-((3-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.10 - 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 2H), 6.70 - 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.22 - 4.30 (m, 1H), 3.38 - 4.21 (m, 4H), 2.82 - 3.03 (s, 2H), 2.43 - 2.56 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.02 - 2.22 (m, 2H), 1.73 - 1.91 (m, 2H)	438.2
173	1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.12 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.57 (br, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.22 - 3.26 (m, 4H), 2.56 (br, 4H), 1.93 - 2.00 (m, 4H)	451.2
174	1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.53 (br, 1H), 4.53 - 4.56 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.13 - 3.17 (m, 6H), 2.64 - 2.67 (m, 2H), 1.81 - 1.95 (m, 10H), 1.58 (br, 2H)	505.3

【 0 5 5 1 】

10

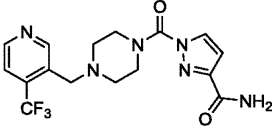
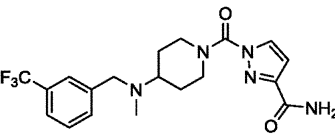
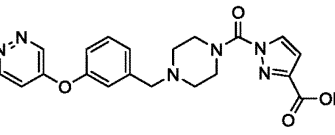
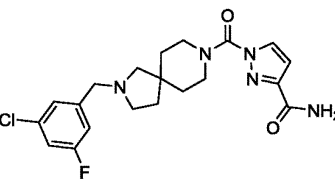
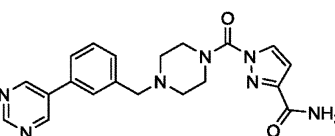
20

30

40

50

【表 3 0】

175	1-(4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.50 (br, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.60 - 2.63 (m, 4H)	383.2
176	1-(4-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.56 (br, 1H), 4.52 - 4.56 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.04 - 3.10 (m, 2H), 2.74 - 2.79 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 - 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.79 (m, 2H)	410.2
177	1-(4-(3-(ピリダジン-4-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.10 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.73 (m, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 4H)	409.2
178	1-(2-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.46 (br, 1H), 3.62 - 3.81 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 6H)	420.2
179	1-(4-(3-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 9.22 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64 (br, 1H), 5.44 (br, 1H), 4.00 (br, 4H), 3.67 (br, 2H), 2.62 (br, 4H)	392.2

【 0 5 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

180	1-(1-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.70 (br, 2H), 4.31 (br, 2H), 3.05 - 3.24 (m, 8H), 2.15 - 2.41 (m, 4H), 1.90 - 2.10 (m, 6H), 1.77 - 1.82 (m, 2H)	472.3
181	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 4H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.70 (br, 1H), 3.74 - 3.84 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.53 - 2.56 (m, 4H)	348.0
182	1-(5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.42 - 7.60 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.43 - 4.16 (m, 6H), 2.85 (s, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.51 (m, 2H)	408.2
183	1-(5-(4-クロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.19 (s, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 3.70 - 4.50 (m, 6H), 3.37 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.96 - 3.10 (m, 2H)	375.1
184	1-(トランス-5-(2-(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.76 - 4.30 (m, 5H), 3.42 - 3.75 (m, 2H), 2.75 - 3.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00 - 2.25 (m, 4H)	403.2

【 0 5 5 3 】

10

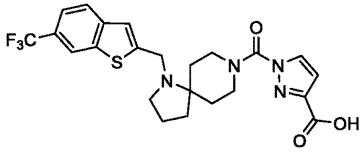
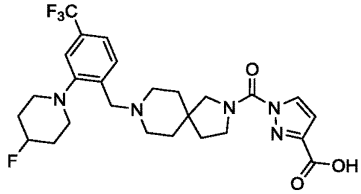
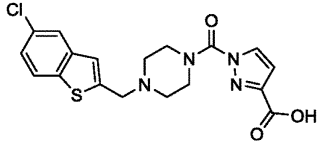
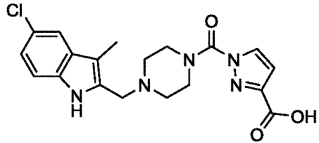
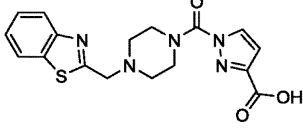
20

30

40

50

【表 3 2】

185	1-(1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.57 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.09 - 3.32 (m, 2H), 2.88 - 2.92 (m, 2H), 1.92 - 2.03 (m, 4H), 1.83 - 1.90 (m, 2H), 1.57 - 1.62 (m, 2H)	493.0
186	1-(8-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(クロロホルム- d) δ 8.20 (s, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.78 - 4.94 (m, 1H), 4.36 (br, 1H), 3.77 - 4.22 (m, 4H), 3.39 - 3.53 (m, 2H), 3.08 - 3.57 (m, 3H), 2.67 - 2.81 (m, 4H), 1.67 - 2.08 (m, 10H)	538.1
187	1-(4-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 - 8.15 (m, 1H), 7.64 - 7.85 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 2H), 6.80 - 6.89 (m, 1H), 3.78 - 4.02 (m, 6H), 2.61 - 2.78 (m, 4H)	405.4
188	1-(4-(5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.60 - 3.83 (m, 6H), 2.37 - 2.62 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)	424.0 [M+Na] ⁺
189	1-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.90 - 8.10 (m, 2H), 7.40 - 7.55 (m, 2H), 6.70 - 6.79 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 4H), 2.70 - 2.85 (m, 4H)	372.2

【 0 5 5 4 】

10

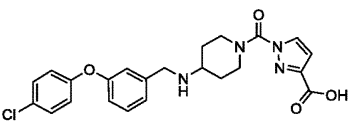
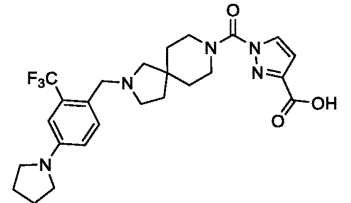
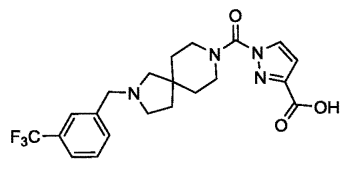
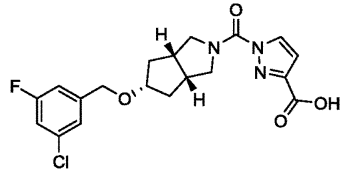
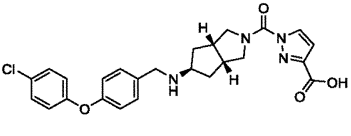
20

30

40

50

【表 3 3】

190	1-(4-((3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.37 - 7.63 (m, 3H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.93 - 7.06 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.51 - 4.70 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.01 - 3.32 (m, 4H), 2.14 - 2.24 (m, 2H), 1.60 - 1.91 (m, 2H)	455.1
191	1-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.58 - 7.60 (m, 1H), 6.76 - 6.85 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.73 - 3.84 (m, 2H), 3.57 - 3.71 (m, 2H), 3.328 - 3.46 (m, 6H), 3.14 - 3.22 (m, 2H), 2.01 - 2.10 (m, 6H), 1.81 - 1.87 (m, 4H)	506.3
192	1-(2-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 2H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.82 (br, 2H), 3.56 - 3.70 (m, 2H), 3.17 - 3.32 (m, 2H), 3.06 - 3.17 (m, 2H), 2.02 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.96 (m, 4H)	437.2
193	1-(シス-5-((3-クロロ-5-フルオロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピローール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.99 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.15 - 4.35 (m, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 2H), 3.07 - 3.96 (m, 2H), 2.80 (br, 2H), 2.12 - 2.19 (m, 2H), 1.78 - 1.82 (m, 2H)	430.1 [M+Na] ⁺
194	1-(トランス-5-((4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピローール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 6.97 - 7.06 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 - 3.87 (m, 5H), 2.98 (br, 2H), 2.17 - 2.20 (m, 2H), 2.01 - 2.03 (m, 2H)	481.2

【 0 5 5 5 】

10

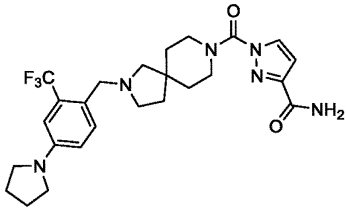
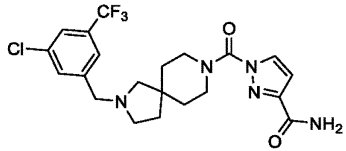
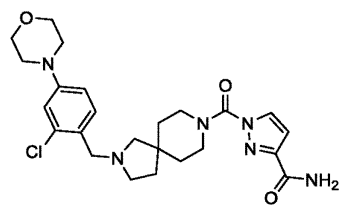
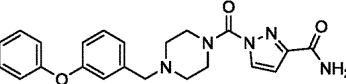
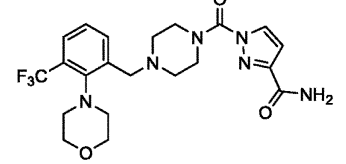
20

30

40

50

【表 3 4】

195	1-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.48 (br, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (br, 2H), 5.43 (br, 1H), 3.65 - 3.71 (m, 6H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H), 2.64 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.03 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H), 1.72 (br, 6H)	505.3
196	1-(2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.65 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.55 (br, 1H), 3.51 - 3.91 (m, 6H), 2.65 - 2.77 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.75 - 1.76 (m, 6H)	470.2
197	1-(2-(2-クロロ-4-(モルホリノベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (br, 1H), 6.87 - 6.91 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.46 (br, 1H), 3.83 - 3.86 (m, 4H), 3.64 - 3.77 (m, 6H), 3.13 - 3.17 (m, 4H), 2.69 (br, 2H), 2.51 (br, 2H), 1.73 (br, 6H)	487.3
198	1-(4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.09 (s, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 6.69 - 7.13 (m, 7H), 6.66 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 2.54 - 2.57 (m, 4H)	406.2
199	1-(4-(2-(モルホリノ)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.10 - 8.12 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 6.88 - 6.91 (m, 1H), 6.75 (br, 1H), 6.23 - 6.41 (m, 1H), 3.76 - 3.86 (m, 8H), 3.68 (s, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 2.78 - 2.86 (m, 2H), 2.60 - 2.61 (m, 4H)	467.0

【 0 5 5 6 】

10

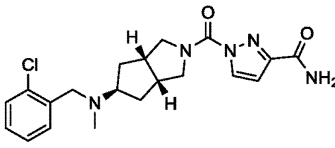
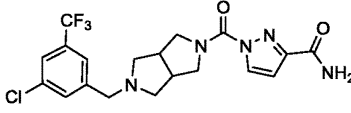
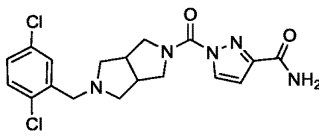
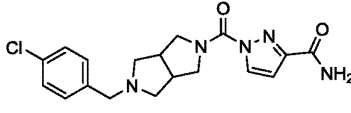
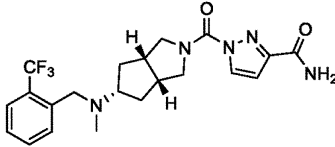
20

30

40

50

【表 3 5】

200	1-(トランス-5-(2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.40 - 7.60 (m, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.58 - 6.80 (m, 1H), 5.45 - 5.80 (m, 1H), 3.40 - 4.32 (m, 6H), 2.72 - 3.36 (m, 3H), 1.82 - 2.39 (m, 7H)	402.2
201	1-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.56 (m, 3H), 7.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.00 - 4.30 (br, 2H), 3.70 - 4.00 (br, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.60 (s, 4H)	442.2
202	1-(5-(2,5-ジクロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (s, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 - 6.80 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.00 - 4.20 (br, 2H), 3.70 - 4.00 (m, 4H), 2.90 - 3.10 (br, 2H), 2.70 (s, 4H)	407.9
203	1-(5-(4-クロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 4H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.63 - 4.40 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.58 (s, 4H)	374.0
204	1-(シス-5-(メチル(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.73 (br, 1H), 5.88 (br, 1H), 3.91 (br, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.49 - 1.59 (m, 2H)	436.0

【 0 5 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

205	1-(シス-5-(メチル(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (br, 1H), 6.18 (br, 1H), 3.68 - 4.11 (m, 6H), 2.94 - 3.02 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.14 - 2.22 (m, 5H), 1.52 (br, 2H)	436.2
206	1-(シス-5-(2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 6.89 - 6.90 (m, 1H), 6.71 (br, 1H), 5.70 (br, 1H), 3.95 (br, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.97 - 3.02 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.18 - 2.27 (m, 5H), 1.60 (br, 2H)	402.1
207	1-(4-((2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.81 (m, 12H), 1.80 - 2.09 (m, 9H), 1.52 - 1.59 (m, 2H), 1.06 (s, 3H)	536.5
208	1-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.70 (m, 4H), 8.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.80 (m, 1H), 5.46 - 5.60 (m, 1H), 4.00 - 4.20 (br, 2H), 3.60 - 4.00 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.60 (s, 4H)	408.0

【 0 5 5 8 】

10

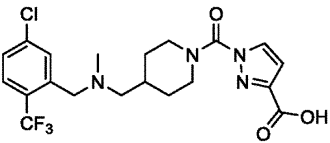
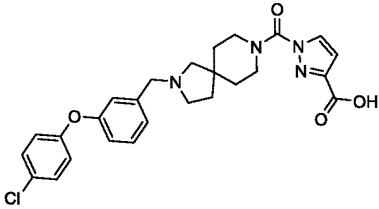
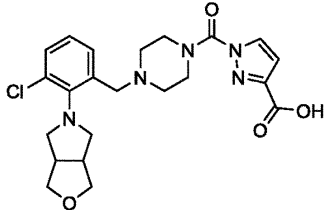
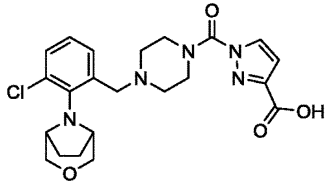
20

30

40

50

【表 3 7】

209	1-(4-(((5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.42 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.09 - 3.15 (m, 2H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.90 - 1.93 (m, 3H), 1.22 - 1.32 (m, 2H)	459.1
210	1-(2-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 3H), 7.16 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 - 3.83 (m, 2H), 3.64 - 3.68 (m, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 3.07 - 3.13 (m, 2H), 1.97 - 2.02 (m, 2H), 1.71 - 1.82 (m, 4H)	495.2
211	1-(4-(3-クロロ-2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.03 - 8.14 (m, 1H), 7.26 - 7.43 (m, 2H), 7.13 - 7.24 (m, 1H), 6.68 - 6.82 (m, 1H), 3.62 - 4.05 (m, 12H), 2.90 - 3.09 (m, 4H), 2.74 - 2.90 (m, 4H)	460.1
212	1-(4-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.03 - 8.14 (m, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 6.83 - 6.94 (m, 1H), 6.77 - 6.83 (m, 1H), 3.98 - 4.12 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.75 - 3.88 (m, 6H), 3.54 - 3.67 (m, 2H), 2.54 - 3.73 (m, 4H), 2.01 - 2.24 (m, 4H)	460.3

【 0 5 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

213	1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 6H), 3.73 (s, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 4H), 1.36 (s, 6H)	437.1
214	(R)-1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H)	451.1
215	(S)-1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.70 (br, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H)	451.1

【 0 5 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

216	(R)-1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.69 (br, 1H), 5.63 (br, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (s, 6H)	450.2
217	1-(9-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 6H), 2.61 - 2.56 (m, 4H), 1.70 - 1.64 (m, 8H)	485.5
218	1-(トランス-5-(<i>m</i> -トリルオキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピローール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.65 (m, 4H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.35 - 3.51 (m, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H)	356.1
219	1-(トランス-5-(3-シクロプロピルフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピローール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (br, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 3H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.28 - 3.51 (m, 4H), 2.96 (br, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.68 - 0.61 (m, 2H)	404.1 [M+Na] ⁺

【表 40】

220	1-(トランス-5-(3-イソプロピルフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.65 (m, 4H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.43 - 3.48 (m, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H)	384.2
221	1-(トランス-5-(2-イソプロピルフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.29 - 3.52 (m, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.97 (br, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 6H)	406.2 [M+Na] ⁺
222	1-(トランス-5-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.58 (m, 4H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.51 - 3.38 (m, 4H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H)	416.0 [M+Na] ⁺
223	1-(2-(2,5-ジメチルベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 6H), 1.93 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 4H)	397.2
224	1-(4-(3,5-ジクロロベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.81 (m, 2H)	396.1 [M-H] ⁻

【 0 5 6 2 】

10

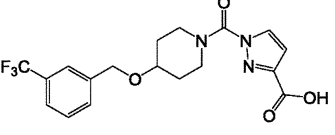
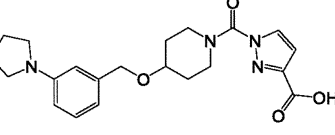
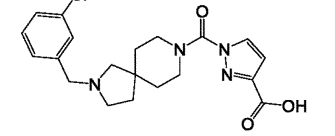
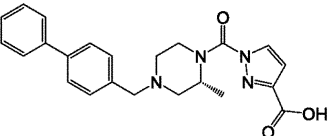
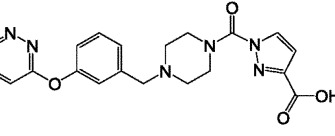
20

30

40

50

【表 4 1】

225	1-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)	396.1 [M-H] ⁻
226	1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 2H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.05 (br, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 6H), 1.80 - 1.70 (m, 2H)	399.2
227	1-(2-(3-クロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.80 (br, 2H), 3.66 (br, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 3.12 (br, 2H), 2.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H)	403.2
228	(R)-1-(4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 4H), 7.47 - 7.40 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	405.2
229	1-(4-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.93 - 8.91 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H)	409.2

【 0 5 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

230	1-(トランス-5-(3,5-ジクロロフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.62 - 3.42 (m, 4H), 3.18 - 2.88 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 2H)	432.0 [M+Na] ⁺
231	1-(トランス-5-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.38 - 3.51 (m, 4H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 2H)	431.8 [M+Na] ⁺
232	1-(トランス-5-(3-シクロペンチルフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 1H), 6.87 - 6.63 (m, 4H), 5.10 - 4.91 (m, 1H), 4.43 - 3.40 (m, 4H), 3.06 - 2.83 (m, 3H), 2.24 - 1.38 (m, 12H)	432.1 [M+Na] ⁺
233	1-(トランス-5-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 4.35 - 3.48 (m, 4H), 3.01 (br, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H)	411.1
234	1-(トランス-5-(3-(ピロリジン-1-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 6.06 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.30 - 3.47 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 3.03 - 2.82 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.87 (m, 6H)	411.1

【 0 5 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

235	1-(4-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (br, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)	410.1 [M-H] ⁻
236	1-(4-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.04 (br, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.62 (br, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H)	412.1
237	1-(4-(3-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム - d) δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (br, 1H), 5.60 (br, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 2.58 (br, 4H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 3H)	414.2
238	1-(2-(5-クロロ-2-メチルベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.71 - 3.69 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 4H)	417.2
239	1-(トランス-5-([1,1'-ビフェニル]-2-イルオキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.23 - 3.50 (m, 4H), 2.77 (br, 2H), 2.24 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 2H)	439.8 [M+Na] ⁺

【 0 5 6 5 】

10

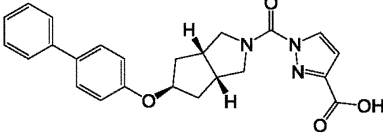
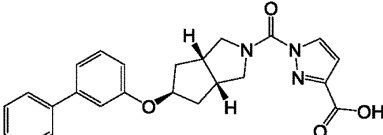
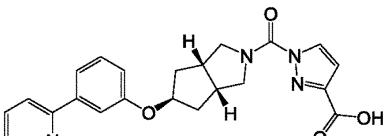
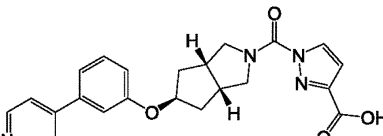
20

30

40

50

【表 4 4】

240	1-(トランス-5-([1,1'- ビフェニル]-4- イルオキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.18 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.39 - 3.46 (m, 4H), 3.00 (br, 2H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 2H)	439.8 [M+Na] ⁺
241	1-(トランス-5-(3- (ピリジン-3- イル)フェノキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		(DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.06 - 6.90 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.03 (m, 1H), 4.29 - 3.29 (m, 4H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.14 - 1.90 (m, 4H)	419.2
242	1-(トランス-5-(3- (ピリジン-2- イル)フェノキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.38 - 3.51 (m, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H)	418.8
243	1-(トランス-5-(3- (ピリジン-4- イル)フェノキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 4.31 - 3.79 (m, 4H), 2.92 (br, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 1.92 (d, J = 13.6 Hz, 2H)	419.1

【 0 5 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

244	1-(トランス-5-(2-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.19 - 3.52 (m, 4H), 2.78 (br, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H)	419.0
245	(R)-1-(2-メチル-4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.83 - 2.79 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	419.3
246	(S)-1-(2-メチル-4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	419.3
247	(R)-1-(2-メチル-4-((2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.72 (br, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 3H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	419.5

【 0 5 6 7 】

10

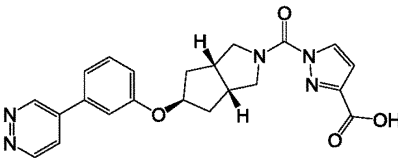
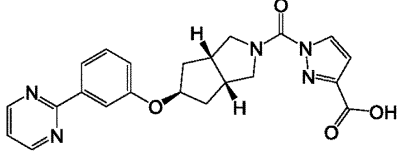
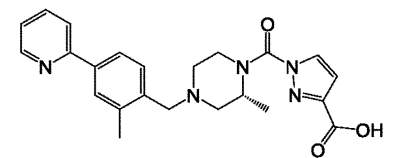
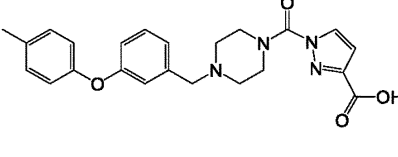
20

30

40

50

【表 4 6】

248	1-(トランス-5-(3-(ピリダジン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロー-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.55 - 9.48 (m, 1H), 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.41 - 3.53 (m, 4H), 3.01 (br, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H)	419.9
249	1-(トランス-5-(3-(ピリミジン-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロー-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.35 - 3.53 (m, 4H), 3.01 (br, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H)	419.8
250	(R)-1-(2-メチル-4-(2-メチル-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.45 - 3.44 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	420.5
251	1-(4-(3-(p-トリルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 3H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 3H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.75 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H)	421.2

【 0 5 6 8 】

10

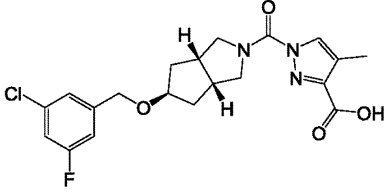
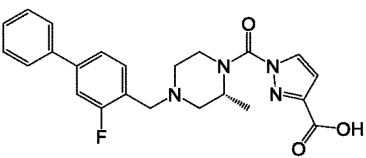
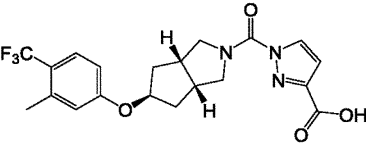
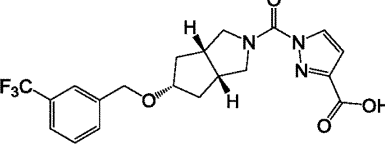
20

30

40

50

【表 4 7】

252	1-(トランス-5-((3-クロロ-5-フルオロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-4-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (br, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 3.41 (m, 4H), 2.99 - 2.80 (br, 2H), 2.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 2H)	443.8 [M+Na] ⁺
253	(<i>R</i>)-1-(4-((3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	423.2
254	1-(トランス-5-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.39 - 3.50 (m, 4H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H)	445.8 [M+Na] ⁺
255	1-(トランス-5-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 - 7.96 (m, 1H), 7.68 - 7.41 (m, 4H), 6.78 - 6.62 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.40 - 3.66 (m, 5H), 2.98 - 2.67 (m, 2H), 2.29 - 2.05 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H)	423.8

【 0 5 6 9 】

10

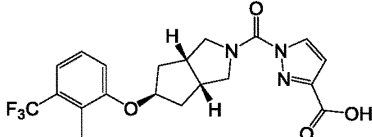
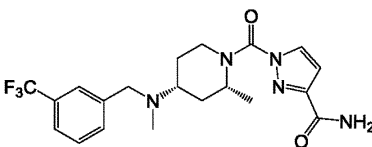
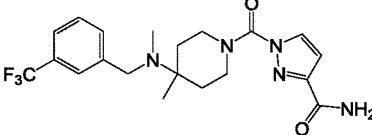
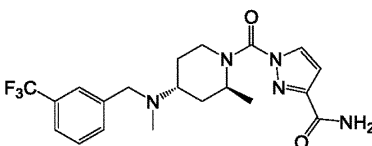
20

30

40

50

【表 4 8】

256	1-(トランス-5-(2- メチル-3- (トリフルオロメチル)フェ ノキシ)オクタヒドロシクロ ペンタ[<i>c</i>]ピローール-2- カルボニル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.21 - 7.14 (m, 2 <i>H</i>), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 5.13 - 5.08 (m, 1 <i>H</i>), 4.38 - 3.56 (m, 4 <i>H</i>), 3.02 (br, 2 <i>H</i>), 2.96 (d, J = 1.4 Hz, 3 <i>H</i>), 2.28 - 2.15 (m, 2 <i>H</i>), 2.08 - 1.96 (m, 2 <i>H</i>)	441.2 [<i>M</i> + <i>NH</i> ₄] ⁺
257	1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2- メチル-4-(メチル(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)アミノ)ピペリジン -1-カルボニル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-3- カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.60 (s, 1 <i>H</i>), 7.53 - 7.51 (m, 2 <i>H</i>), 7.46 - 7.41 (m, 1 <i>H</i>), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 6.68 (br, 1 <i>H</i>), 5.67 (br, 1 <i>H</i>), 4.30 - 4.21 (m, 1 <i>H</i>), 4.14 - 4.07 (m, 1 <i>H</i>), 3.64 (br, 2 <i>H</i>), 3.52 - 3.42 (m, 1 <i>H</i>), 2.81 (br, 1 <i>H</i>), 2.20 (s, 3 <i>H</i>), 2.07 - 2.03 (m, 2 <i>H</i>), 1.81 - 1.67 (m, 2 <i>H</i>), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3 <i>H</i>)	424.2
258	1-(4-メチル-4- (メチル(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)アミノ)ピペリジン -1-カルボニル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-3- カルボキサミド		δ 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.69 - 7.67 (m, 2 <i>H</i>), 7.56 - 7.51 (m, 2 <i>H</i>), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 3.94 - 3.82 (m, 4 <i>H</i>), 3.72 (s, 2 <i>H</i>), 2.15 - 2.08 (m, 5 <i>H</i>), 1.75 - 1.68 (m, 2 <i>H</i>), 1.15 (s, 3 <i>H</i>)	446.1 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺
259	1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2- メチル-4-(メチル(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)アミノ)ピペリジン -1-カルボニル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-3- カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.60 - 7.42 (m, 4 <i>H</i>), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 6.70 (br, 1 <i>H</i>), 5.94 (br, 1 <i>H</i>), 4.88 - 4.86 (m, 1 <i>H</i>), 4.43 - 4.39 (m, 1 <i>H</i>), 3.68 (br, 2 <i>H</i>), 3.23 - 3.15 (m, 1 <i>H</i>), 3.02 (br, 1 <i>H</i>), 2.24 (s, 3 <i>H</i>), 2.24 - 1.63 (m, 4 <i>H</i>), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3 <i>H</i>)	424.2

【 0 5 7 0 】

10

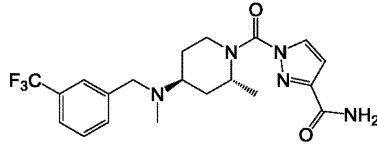
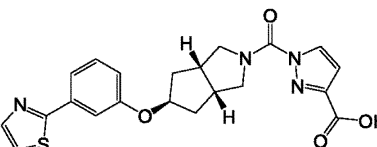
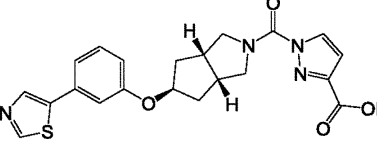
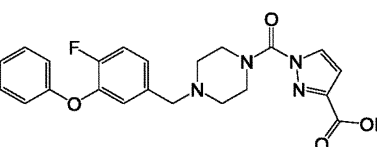
20

30

40

50

【表 4 9】

260	1-((2R,4S)-2- メチル-4-(メチル(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)アミノ)ピペリジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 4H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (br, 1H), 5.91 (br, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 3.66 (br, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.65 (d, J = 5.4 Hz, 3H)	424.2
261	1-(トランス-5-(3- (チアゾール-2- イル)フェノキシ)オクタヒド ロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.31 - 3.58 (m, 4H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H)	425.1
262	1-(トランス-5-(3- (チアゾール-5- イル)フェノキシ)オクタヒド ロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.95 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.41 - 3.65 (m, 4H), 2.91 (br, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 2H)	425.1
263	1-(4-(4-フルオロ-3- フェノキシベンジル)ピペ ラジン-1-カルボニル)- 1H-ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.88 - 2.61 (m, 4H)	425.5

【 0 5 7 1 】

10

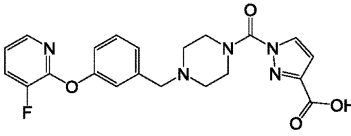
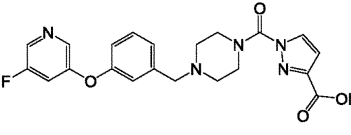
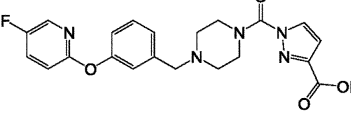
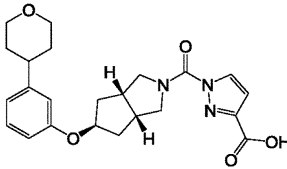
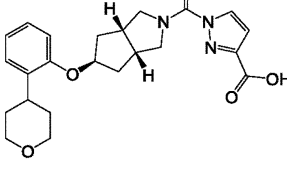
20

30

40

50

【表 5 0】

264	1-(4-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.77 - 2.74 (m, 4H)	426.3
265	1-(4-(3-(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 4H)	426.3
266	1-(4-(3-(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 3.91 (br, 4H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 2.81 (br, 4H)	426.3
267	1-(トランス-5-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.67 (m, 4H), 5.12 - 4.95 (m, 1H), 4.46 - 3.42 (m, 8H), 3.03 - 2.87 (br, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 4H)	448.1 [M+Na] ⁺
268	1-(トランス-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.29 - 3.52 (m, 8H), 3.28 - 3.11 (m, 1H), 3.01 (br, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 4H)	448.2 [M+Na] ⁺

【 0 5 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

269	1-(4-(3-クロロ-5- (ピリミジン-5- イル)ベンジル)ピペラジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.88 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)	427.1
270	4-クロロ-1-(4-(3- (ピリミジン-5- イル)ベンジル)ピペラジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 4H)	427.3
271	(S)-1-(4-(3-クロロ- 5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2- メチルピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.64 (br, 1H), 5.52 (br, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 3H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	430.1
272	(R)-1-(4-(3-クロロ- 5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2- メチルピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 5.61 (br, 1H), 4.66 - 4.64 (m, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	430.1
273	1-(トランス-5-((1,1'- ビフェニル)-3- イルメチル)アミノ)オクタ ヒドロシクロペンタ[c] ピロール-2-カルボニル)- 1H-ピラゾール-3- カルボン酸		(DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.56 (br, 3H), 2.87 (br, 2H), 1.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H)	431.2

【 0 5 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

274	1-(4-(4-クロロ-3-(チアゾール-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 - 8.09 (m, 2H), 7.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.68 (br, 4H)	432.4
275	1-(4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.08 (br, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 2H)	449.1 [M+NH ₄] ⁺
276	1-(4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.05 (br, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 2H)	454.1 [M+Na] ⁺
277	1-(4-((5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 4.05 (br, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H)	430.0 [M-H]
278	1-(トランス-5-([1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.19 (m, 5H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.30 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.72 (m, 3H), 2.88 - 2.64 (m, 2H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 2H)	432.2

【 0 5 7 4 】

10

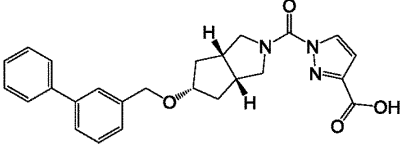
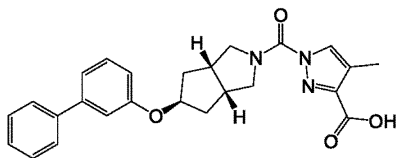
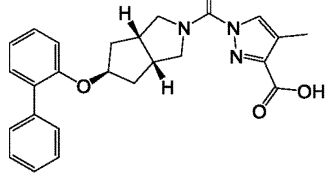
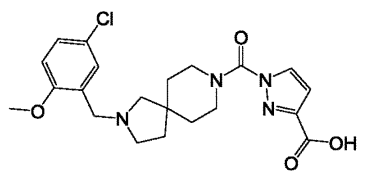
20

30

40

50

【表 5 3】

279	1-(シス-5-([1,1'- ピフェニル]-3- イルメトキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[<i>c</i>]ピロール- 2-カルボニル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.70 - 7.58 (m, 3 <i>H</i>), 7.58 - 7.50 (m, 1 <i>H</i>), 7.50 - 7.39 (m, 3 <i>H</i>), 7.39 - 7.28 (m, 2 <i>H</i>), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.56 (s, 2 <i>H</i>), 4.32 - 4.21 (m, 1 <i>H</i>), 4.20 - 3.51 (br, 4 <i>H</i>), 3.03 - 2.87 (m, 2 <i>H</i>), 2.23 - 2.08 (m, 2 <i>H</i>), 1.90 - 1.71 (m, 2 <i>H</i>)	432.2
280	1-(トランス-5-([1,1'- ピフェニル]-3- イルオキシ)オクタヒドロシ クロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2- カルボニル)-4-メチル- 1 <i>H</i> -ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.06 - 7.98 (m, 1 <i>H</i>), 7.61 - 7.53 (m, 2 <i>H</i>), 7.47 - 7.36 (m, 2 <i>H</i>), 7.36 - 7.25 (m, 2 <i>H</i>), 7.19 - 7.11 (m, 1 <i>H</i>), 7.11 - 7.02 (m, 1 <i>H</i>), 6.90 - 6.81 (m, 1 <i>H</i>), 5.13 - 5.00 (m, 1 <i>H</i>), 4.29 - 3.48 (m, 4 <i>H</i>), 3.07 - 2.84 (m, 2 <i>H</i>), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3 <i>H</i>), 2.25 - 2.09 (m, 2 <i>H</i>), 2.08 - 1.88 (m, 2 <i>H</i>)	431.9
281	1-(トランス-5-([1,1'- ピフェニル]-2- イルオキシ)オクタヒドロシ クロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2- カルボニル)-4-メチル- 1 <i>H</i> -ピラゾール-3- カルボン酸		δ 7.96 (s, 1 <i>H</i>), 7.48 - 7.42 (m, 2 <i>H</i>), 7.37 - 7.31 (m, 2 <i>H</i>), 7.29 - 7.22 (m, 3 <i>H</i>), 7.05 - 6.95 (m, 2 <i>H</i>), 4.97 - 4.91 (m, 1 <i>H</i>), 4.17 - 3.48 (m, 4 <i>H</i>), 2.73 (br, 2 <i>H</i>), 2.25 (s, 3 <i>H</i>), 2.15 - 2.05 (m, 2 <i>H</i>), 1.85 - 1.75 (m, 2 <i>H</i>)	454.2 [M+Na] ⁺
282	1-(2-(5-クロロ-2- メトキシベンジル)- 2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1 <i>H</i> - ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.40 - 7.37 (m, 1 <i>H</i>), 7.07 - 7.05 (m, 1 <i>H</i>), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 4.21 (s, 2 <i>H</i>), 3.88 - 3.82 (m, 5 <i>H</i>), 3.68 (br, 2 <i>H</i>), 3.31 - 3.28 (m, 2 <i>H</i>), 3.15 (s, 2 <i>H</i>), 2.00 (t, J = 6.8 Hz, 2 <i>H</i>), 1.84 - 1.72 (m, 4 <i>H</i>)	433.2

【 0 5 7 5 】

10

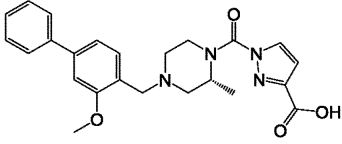
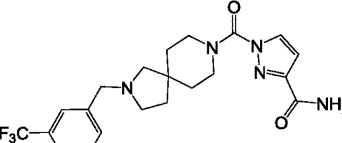
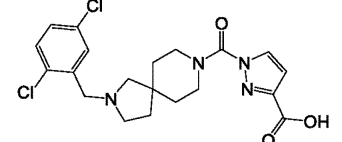
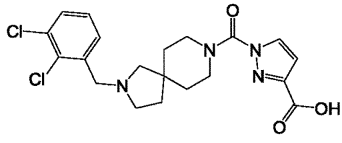
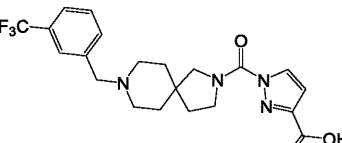
20

30

40

50

【表 5 4】

283	(R)-1-(4-((3- メトキシ-[1,1'- ビフェニル]-4- イル)メチル)-2- メチルピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.77 - 4.76 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	435.2
284	1-(2-(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.56 (br, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 6H), 2.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 6H)	436.2
285	1-(2-(2,5- ジクロロベンジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 6H), 2.77 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 6H)	437.2
286	1-(2-(2,3- ジクロロベンジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.94 - 3.53 (m, 6H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 6H)	437.2
287	1-(8-(3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.86 - 3.58 (m, 2H), 3.32 - 3.09 (m, 4H), 2.17 - 1.88 (m, 6H)	437.2

【 0 5 7 6 】

10

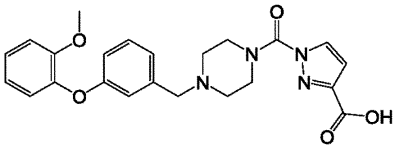
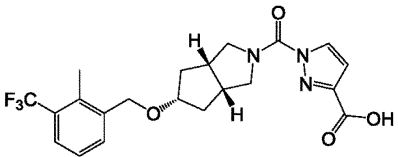
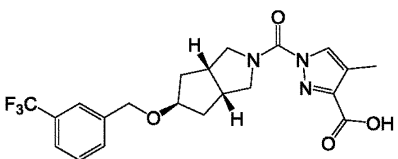
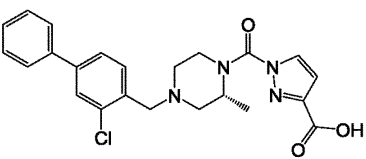
20

30

40

50

【表 5 5】

288	1-(4-(3-(2- メトキシフェノキシ)ベン ジル)ピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 4H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 3.93 (br, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 5H), 2.85 (br, 4H)	437.2
289	1-(シス-5-((2-メチル- 3-((トリフルオロメチル)ベン ジル)オキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.18 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 7.15 (m, 1H), 6.77 - 6.62 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.40 - 3.52 (m, 5H), 2.98 - 2.69 (br, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 2H)	459.8 [M+Na] ⁺
290	4-メチル-1-(トランス-5- (3-((トリフルオロメチル)ベン ジル)オキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[c]ピロール- 2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.44 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.38 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 3.42 (m, 4H), 3.03 - 2.75 (br, 2H), 2.30 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 2H)	437.8
291	(R)-1-(4-(3-クロロ -[1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)-2- メチルピペラジン-1- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 5H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.24 - 4.28 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 2.90 - 2.95 (m, 1H), 2.80 - 2.84 (m, 1H), 2.44 - 2.49 (m, 1H), 2.30 - 2.38 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	439.2

【 0 5 7 7 】

10

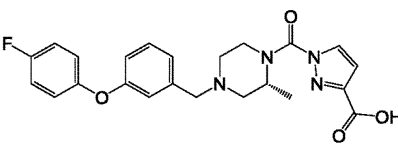
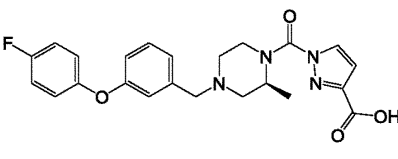
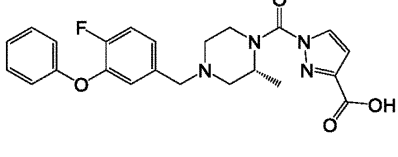
20

30

40

50

【表 5 6】

292	(R)-1-(4-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	439.1
293	(S)-1-(4-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 7.01 - 6.98 (m, 3H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.61 (br, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	439.2
294	(R)-1-(4-(4-フルオロ-3-フェノキシベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 4H), 7.10 - 6.94 (m, 2H), 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 3H)	439.2

【 0 5 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

295	(R)-1-(4-(3-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.81 - 6.80 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	440.3
296	4-クロロ-1-(トランス-5-((3-クロロ-5-フルオロベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.22 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.47 (m, 4H), 2.92 (br, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H)	459.1 [M+NH ₄] ⁺
297	1-(トランス-5-(5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 4.38 - 3.50 (m, 4H), 3.09 - 2.84 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 2H)	466.8 [M+Na] ⁺
298	1-(トランス-5-((1,1'-ビフェニル)-3-イルメチル)(メチルアミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.35 - 3.80 (m, 5H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H)	445.2

【 0 5 7 9 】

10

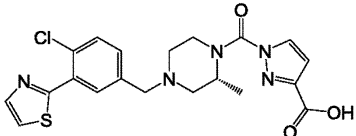
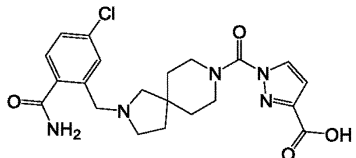
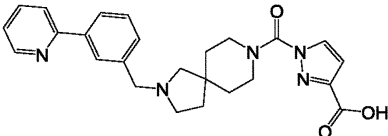
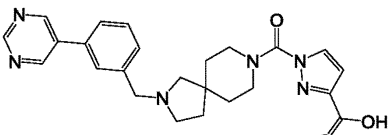
20

30

40

50

【表 5 8】

299	(R)-1-(4-(4-クロロ-3-(チアゾール-2-イル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 - 8.10 (m, 2H), 7.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	446.4
300	1-(2-(2-カルバモイル-5-クロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 6.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.89 (br, 2H), 3.70 (br, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 4H)	446.2
301	1-(2-(3-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.62 - 8.60 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 2H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H)	446.2
302	1-(2-(3-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.13 (s, 1H), 9.08 - 9.06 (m, 2H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.38 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (br, 2H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H)	447.2

【 0 5 8 0 】

10

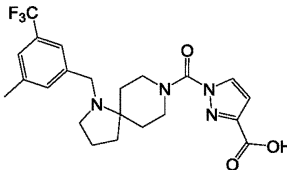
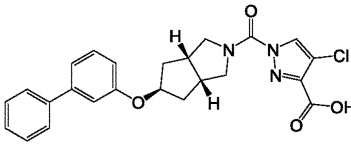
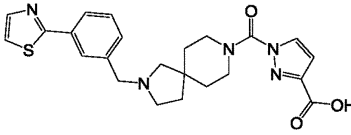
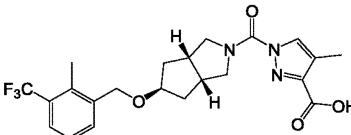
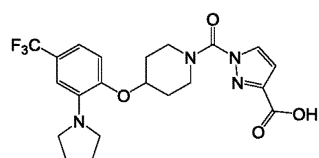
20

30

40

50

【表 5 9】

303	1-(1-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.63 (br, 2H), 3.99 (br, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 2H)	451.2
304	1-(トランス-5-([1,1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.26 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.33 - 3.53 (m, 4H), 2.88 (br, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H)	450.1 [M-H] ⁻
305	1-(2-(3-(チアゾール-2-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 (s, 1H), 8.01 - 8.00 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 4H)	452.2
306	4-メチル-1-(トランス-5-((2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.47 (m, 4H), 2.87 (br, 2H), 2.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.24 (d, $J = 0.84$ Hz, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.85 - 1.17 (m, 2H)	452.2
307	1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 3.77 (br, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 6H)	453.2

【 0 5 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

308	1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 3.98 (br, 2H), 3.85 (br, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 6H), 1.96 - 1.92 (m, 2H)	453.2
309	N-(1-(3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)グリシン		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H)	454.1
310	(R)-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 - 7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 4H), 6.66 (br, 1H), 5.53 (br, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 3H), 2.92 - 2.96 (m, 1H), 2.72 - 2.76 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	454.2
311	(S)-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.61 (br, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	455.2

10

20

30

【 0 5 8 2 】

40

50

【表 6 1】

312	2-メチル-2-(2-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロパン酸		δ 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 4.63 (br, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.78 - 2.76 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 3H)	455.2
313	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (br, 4H), 3.31 (s, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 4H)	457.2
314	4-クロロ-1-(トランス-5-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.19 (s, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 4H), 4.5 (s, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 3.37 (m, 4H), 2.93 (br, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H)	475.1 [M+NH ₄]
315	1-(((3aR,6aS)-5-(4-クロロ-3-(チアゾール-2-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (br, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 4H)	458.1

【表 6 2】

316	1-(2-(3,5-ジクロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.84 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.24 (br, 2H), 3.10 (br, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 4H)	451.1
317	1-(2-(2-(アゼチジン-1-イル)-5-クロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 4H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 4H)	458.2
318	1-(トランス-5-(4-クロロ-3-(チアゾール-2-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピローール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.48 - 3.51 (m, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H)	459.1
319	1-(4-(3-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.56 - 6.51 (m, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 4H)	459.2

【 0 5 8 4 】

10

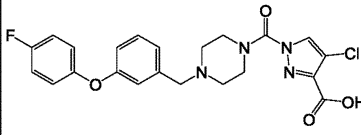
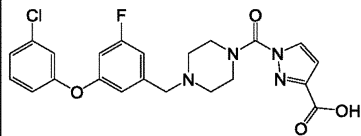
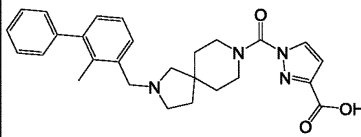
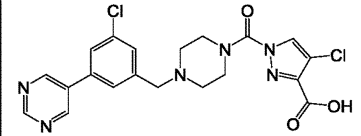
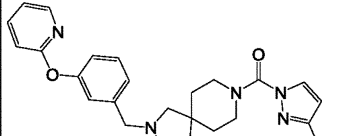
20

30

40

50

【表 6 3】

320	4-クロロ-1-(4-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 7.01 - 6.98 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 3.85 (br, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 4H)	459.2
321	1-(4-(3-(3-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.66 (br, 4H)	459.2
322	1-(2-(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 5H), 7.30 - 7.25 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 4H)	459.3
323	4-クロロ-1-(4-(3-クロロ-5-(ピリミジン-5-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.66 (br, 4H)	461.4
324	1-(2-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.15 (br, 2H), 2.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H)	462.3

【 0 5 8 5 】

10

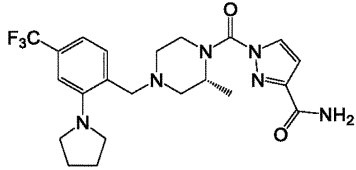
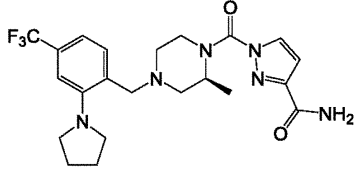
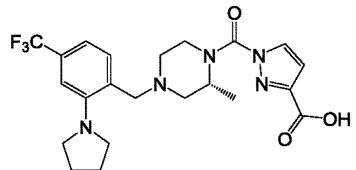
20

30

40

50

【表 6 4】

325	(R)-1-(2-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (br, 1H), 5.52 (br, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 4H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.72 - 2.68 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	465.3
326	(S)-1-(2-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- d) δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.64 (br, 1H), 5.48 (br, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 3H), 3.38 - 3.18 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 4H), 1.26 (d, J = 5.4 Hz, 3H)	465.2
327	(R)-1-(2-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	466.3

【 0 5 8 6 】

10

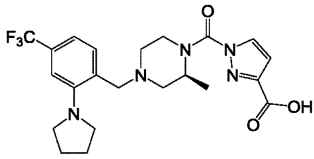
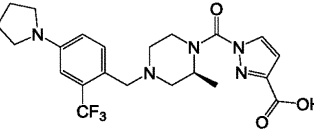
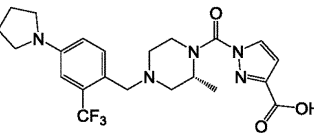
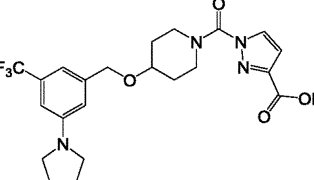
20

30

40

50

【表 6 5】

328	(S)-1-(2-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 4H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 4H), 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	466.2
329	(S)-1-(2-メチル-4-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 2H), 4.60 (br, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.51 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.34 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	466.2
330	(R)-1-(2-メチル-4-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 2H), 4.62 (br, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	466.2
331	1-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.03 (br, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 2.07 - 1.99 (m, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 2H)	467.1

【 0 5 8 7 】

10

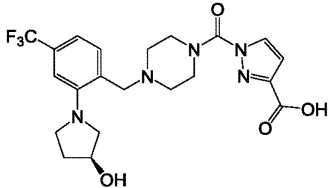
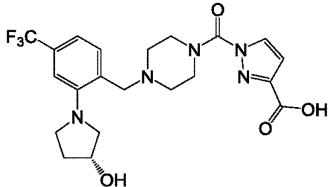
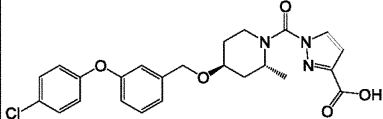
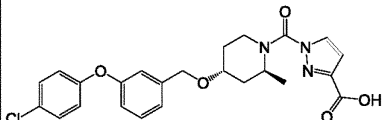
20

30

40

50

【表 6 6】

332	(S)-1-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 6H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.88 (br, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H)	468.2
333	(R)-1-(4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 4.18 - 3.71 (m, 6H), 3.67 - 3.31 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.85 (br, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H)	468.2
334	1-((2R,4S)-4-((3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.24 - 8.00 (br, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (br, 1H), 4.87 - 4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.23 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.50 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)	487.2 [M+NH ₄] ⁺
335	1-((2S,4R)-4-((3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.57 (br, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)	492.0 [M+Na] ⁺

【 0 5 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

336	1-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-((3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	492.2 [M+Na] ⁺
337	1-(2-(2,3,5-トリクロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.54 (m, 6H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 6H)	471.2
338	4-クロロ-1-(2-(3,5-ジクロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.80 (br, 2H), 3.68 (br, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H)	471.0
339	1-(2-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.14 - 3.12 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H)	471.2
340	1-(2-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 6.73 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 6H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 6H)	471.5

【 0 5 8 9 】

10

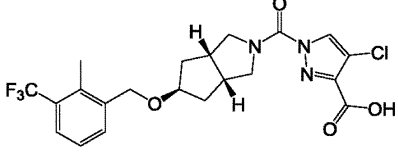
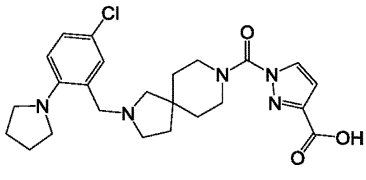
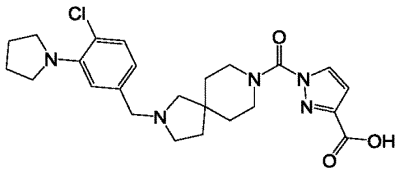
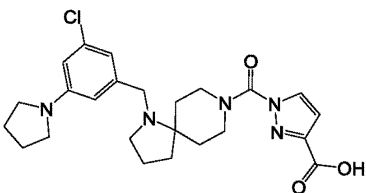
20

30

40

50

【表 6 8】

341	4-クロロ-1-(トランス-5- (2-メチル-3- (トリフルオロメチル)ベン ジル)オキシ)オクタヒドロ シクロペンタ[<i>c</i>]ピロール- 2-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.23 - 3.43 (m, 4H), 2.88 (br, 2H), 2.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H)	472.2
342	1-(2-(5-クロロ-2- (ピロリジン-1- イル)ベンジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.87 (br, 2H), 3.61 (br, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 6H), 1.86 - 1.74 (m, 4H)	472.2
343	1-(2-(4-クロロ-3- (ピロリジン-1- イル)ベンジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 6H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 2.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 4H), 1.83 - 1.76 (m, 4H)	472.3
344	1-(1-(3-クロロ-5- (ピロリジン-1- イル)ベンジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		(DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 3.57 (br, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 6H), 2.68 (br, 2H), 1.95 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.74 (m, 6H), 1.48 (br, 2H)	472.2

【表 6 9】

345	1-(トランス-5-(4-クロロ-3-(チアゾール-2-イル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 3.50 (m, 4H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.26 - 2.02 (m, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 2H)	473.0
346	1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 7.93 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (br, 4H), 2.28 (s, 3H)	473.1
347	(S)-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	473.2
348	(R)-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	473.2

【 0 5 9 1 】

10

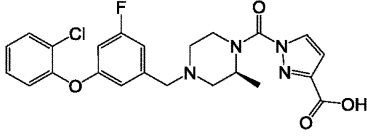
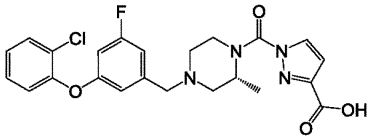
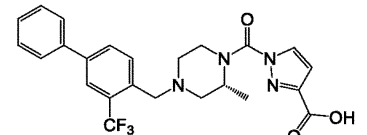
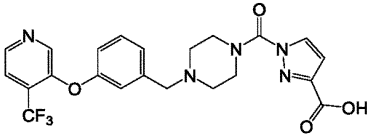
20

30

40

50

【表 70】

349	(S)-1-(4-(3-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	473.2
350	(R)-1-(4-(3-(2-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.20 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	473.1
351	(R)-1-(2-メチル-4-((3-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 3H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.70 (br, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 2H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	473.2
352	1-(4-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.72 (br, 2H), 2.70 (br, 4H)	476.5

【0592】

10

20

30

40

50

【表 7 1】

353	1-(4-(3-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 6H), 2.83 (br, 4H)	476.2
354	1-(4-(3-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.43 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (br, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H)	476.3
355	1-(4-(3-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.65 (br, 4H)	476.3
356	1-(4-(3-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.77 (s, 1H), 8.58 - 8.56 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.68 (br, 4H)	476.3
357	4-クロロ-1-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 4.08 - 3.82 (m, 6H), 3.14 (br, 4H), 3.00 (br, 2H)	477.1

【 0 5 9 3 】

10

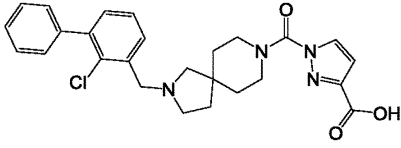
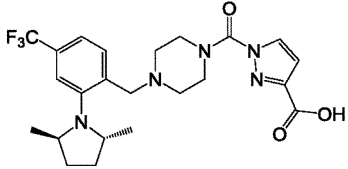
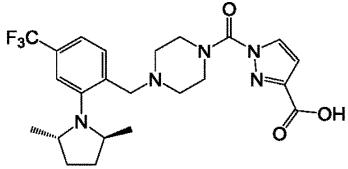
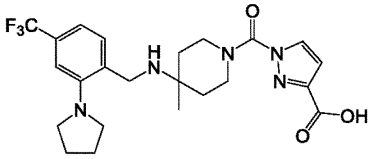
20

30

40

50

【表 7 2】

358	1-(2-((2-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 7H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 4H)	479.3
359	1-(4-(2-((2R,5R)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 6H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.38 - 2.08 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 5.7 Hz, 3H)	480.3
360	1-(4-(2-((2S,5S)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (br, 6H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (br, 4H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	480.3
361	1-(4-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 2.11 - 1.84 (m, 8H), 1.59 (s, 3H)	480.3

【 0 5 9 4 】

10

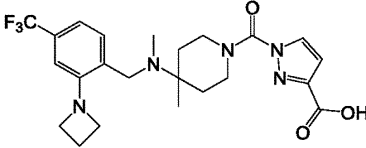
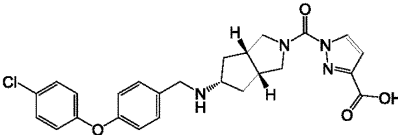
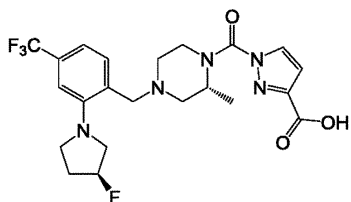
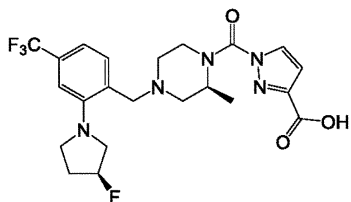
20

30

40

50

【表 7 3】

362	1-(4-((2-(アゼチジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.24 (br, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 6H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 1.98 (br, 2H), 1.42 (s, 3H)	480.3
363	1-(シス-5-((4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 6H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 2H)	481.3
364	1-((R)-4-(2-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 1H), 4.67 (br, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.74 - 3.44 (m, 6H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	484.2
365	1-((S)-4-(2-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.15 - 7.14 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.74 - 3.46 (m, 6H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.43 - 2.20 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	484.2

【 0 5 9 5 】

10

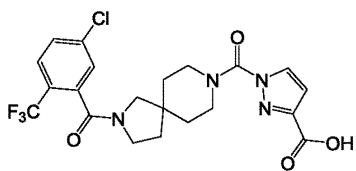
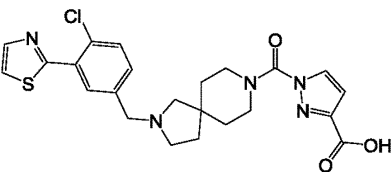
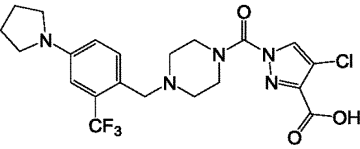
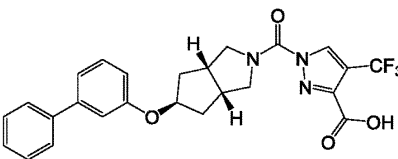
20

30

40

50

【表 7 4】

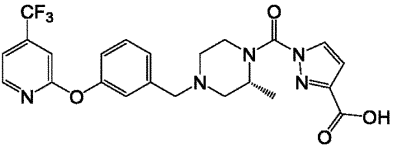
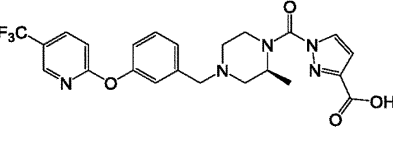
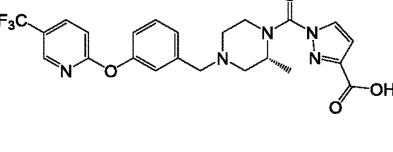
366	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 5H), 3.58 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H)	485.2
367	1-(2-(4-クロロ-3-(チアゾール-2-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 4H)	486.2
368	4-クロロ-1-(4-(4-(ピリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.19 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 6.78 - 6.75 (m, 2H), 3.88 (br, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.77 - 2.73 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 4H)	486.0
369	1-(トランス-5-([1,1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.72 - 8.60 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.93 - 6.78 (m, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 1H), 4.27 - 4.01 (br, 1H), 4.01 - 3.74 (br, 2H), 3.74 - 3.56 (br, 1H), 3.08 - 2.91 (br, 2H), 2.33 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.87 (m, 2H)	484.1 [M-H] ⁻

【表 7 5】

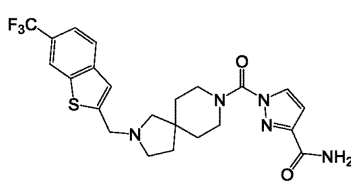
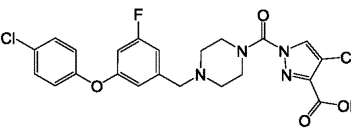
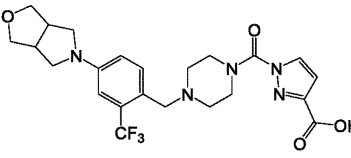
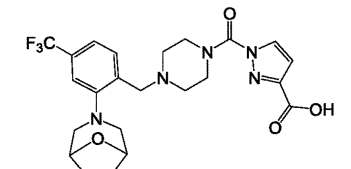
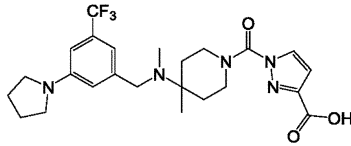
370	1-(1-(4-クロロ-2-(ピペリジン-1- イル)ベンジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.76 (br, 2H), 4.28 (br, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.90 (br, 4H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 2.09 (br, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.75 (m, 4H), 1.63 (br, 2H)	486.2
371	1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 6H), 2.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 4H)	487.2
372	1-(2-(4-クロロ-3-(モルホリノベンジル)- 2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 6H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (br, 2H), 3.05 - 3.02 (m, 4H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 4H)	488.2
373	(S)-1-(2-(メチル-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピリ ジン-2- イル)オキシ)ベンジル)ピペ ラジン-1-カルボニル)- 1H-ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (br, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.81 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	490.1

【 0 5 9 7 】

【表 7 6】

374	(R)-1-(2-メチル-4-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 2.98 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	490.1	10
375	(S)-1-(2-メチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.42 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.68 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.81 - 2.78 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.8 Hz, 3H)	490.1	20
376	(R)-1-(2-メチル-4-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (br, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.8 Hz, 3H)	490.2	30

【表 7 7】

377	1-(2-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H)	492.2
378	4-クロロ-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.20 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.66 (br, 4H)	493.1
379	1-(4-(4-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (br, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 3H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.85 (br, 4H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.65 (br, 4H)	494.3
380	1-(4-(2-(8-オキサ-3-アザビシク[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.41 (br, 2H), 4.05 (br, 2H), 3.93 (br, 4H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 6H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H)	494.3
381	1-(4-メチル-4-(メチル(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.58 - 3.36 (m, 2H), 3.34 - 3.31 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 8H), 1.46 (s, 3H)	494.3

【 0 5 9 9 】

10

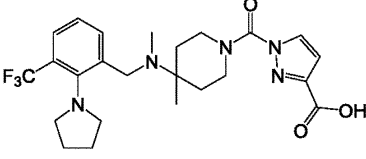
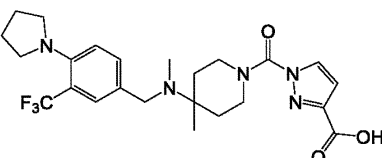
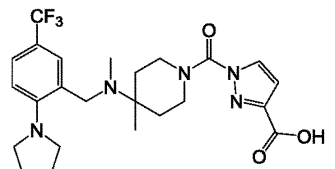
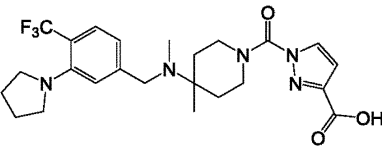
20

30

40

50

【表 7 8】

382	1-(4-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.91 (br, 4H), 3.69 (br, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 6H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.17 (s, 3H)	494.3
383	1-(4-メチル-4-(メチル(4-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (br, 2H), 4.18 (br, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.10 (br, 4H), 2.00 - 1.96 (m, 4H), 1.52 (s, 3H)	494.3
384	1-(4-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 6H), 3.32 - 3.22 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 6H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)	494.3
385	1-(4-メチル-4-(メチル(3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.09 (m, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.31 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 6H), 1.27 (s, 3H)	494.3

【 0 6 0 0 】

10

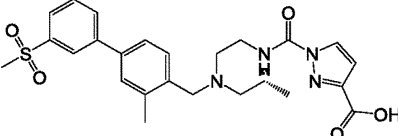
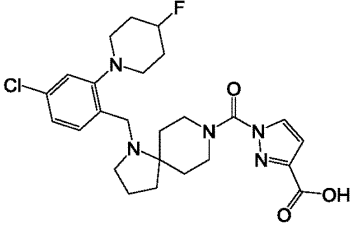
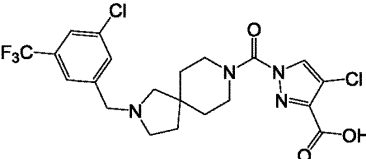
20

30

40

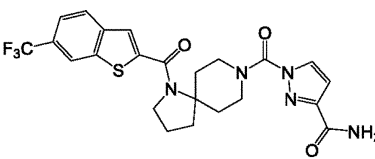
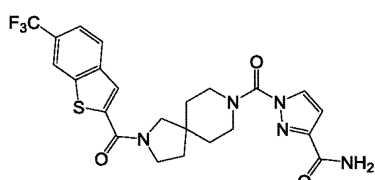
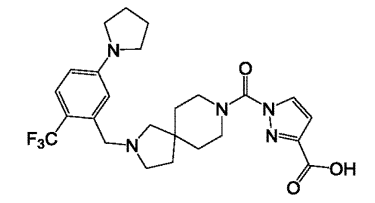
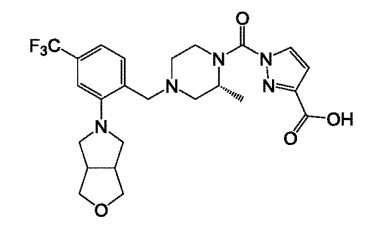
50

【表 7 9】

386	(R)-1-(2-メチル-4- ((3-メチル-3'- (メチルスルホニル)- [1,1'-ビフェニル]-4- イル)メチル)ピペラジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.17 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	497.5	10
387	1-(1-(4-クロロ-2-(4- フルオロピペリジン-1- イル)ベンジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.42 (m, 3H), 4.27 (br, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 4H), 2.15 - 1.99 (m, 6H), 1.85 - 1.83 (m, 2H)	504.2	20
388	4-クロロ-1-(2-(3- クロロ-5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-2,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (br, 2H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 4H)	505.1	30

【 0 6 0 1 】

【表 8 0】

389	1-(1-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (br, 1H), 5.52 (br, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.35 - 3.14 (m, 4H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H)	523.2 [M+NH ₄] ⁺
390	1-(2-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.58 (m, 5H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 4H)	506.1
391	1-(2-(5-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.32 (br, 4H), 3.21 - 3.14 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 6H), 1.82 - 1.69 (m, 4H)	506.3
392	1-((2R)-2-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.47 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	508.2

【 0 6 0 2】

10

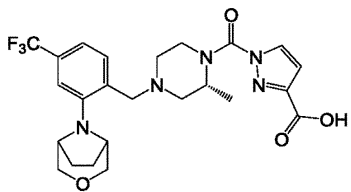
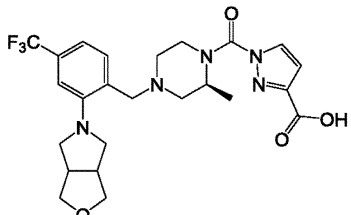
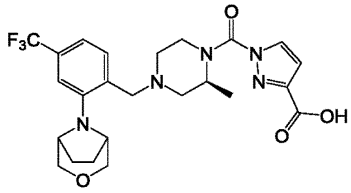
20

30

40

50

【表 8 1】

393	1-((2R)-4-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]옥タン-8-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (br, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 4H), 3.74 - 3.63 (m, 4H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.78 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	508.3
394	1-((2S)-2-メチル-4-(2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (br, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	508.2
395	1-((2S)-4-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]옥タン-8-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (br, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 3.75 - 3.63 (m, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	508.2

【0 6 0 3】

10

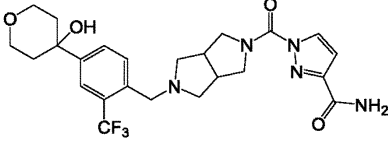
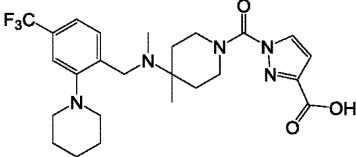
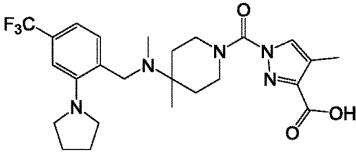
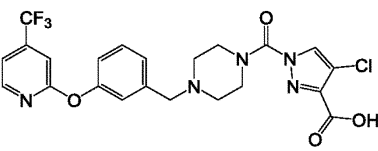
20

30

40

50

【表 8 2】

396	1-(5-(4-(4- ヒドロキシテトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)-2- (トリフルオロメチル)ベン ジル)オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2- カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボキサミド		δ 8.31 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.35 - 3.78 (m, 10H), 2.97 (br, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.67 - 1.63 (m, 2H)	508.3
397	1-(4-メチル-4- (メチル(2- (ピペリジン-1-イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)アミノ)ピペリジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.90 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)	508.3
398	1,1,1,3,3,3- ヘキサフルオロプロパン-2- イル 4-(7-シクロブチル- N-メチル-5,6,7,8- テトラヒドロイミダゾ[1 ,2-a]ピラジン-2- カルボキサミド)-4- メチルピペリジン-1- カルボキシレート		δ 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 4H), 3.63 (br, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 4H), 2.35 (br, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 4H), 1.89 (br, 2H), 1.34 (s, 3H)	508.3
399	4-クロロ-1-(4-(3- (4- (トリフルオロメチル)ピリ ジン-2- イル)オキシ)ベンジル)ピ ペラジン-1-カルボニル)- 1H-ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 3.91 (br, 4H), 3.85 (s, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 4H)	510.2

【 0 6 0 4 】

10

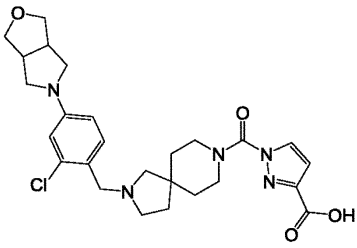
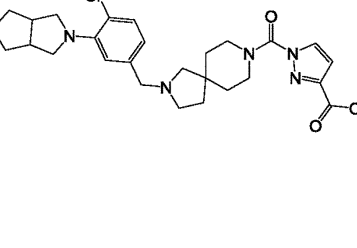
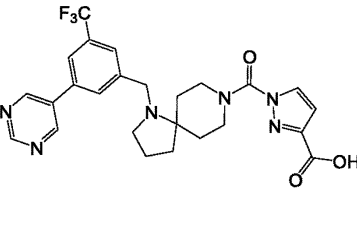
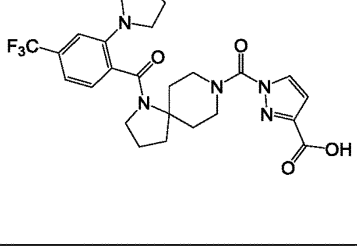
20

30

40

50

【表 8 3】

400	1-(2-(2-クロロ-4-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 2H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (br, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 4H), 3.50 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (br, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 4H), 3.12 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 4H)	514.3
401	1-(2-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.82 (br, 2H), 3.70 (br, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.92 (br, 2H), 2.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 4H)	514.3
402	1-(1-(3-(ピリミジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.23 - 9.17 (m, 3H), 8.13 - 8.08 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.64 (br, 2H), 4.26 (br, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.15 (br, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 4H), 2.05 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H)	515.2
403	1-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57 (br, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.32 - 3.09 (m, 6H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.64 (br, 2H)	520.3

【 0 6 0 5 】

10

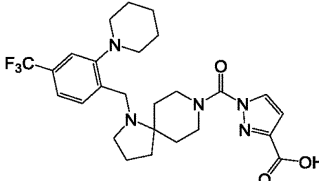
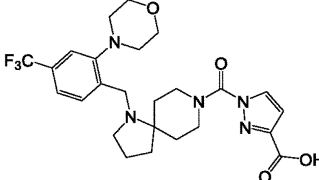
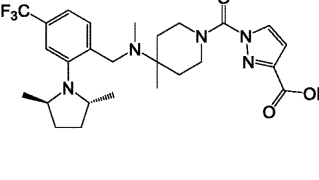
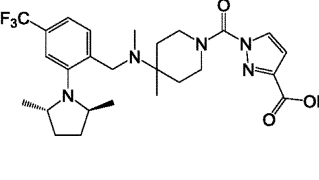
20

30

40

50

【表 8 4】

404	1-(1-(2-(ピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 2H), 4.25 - 4.06 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.75 (br, 6H), 1.63 (br, 2H)	520.3
405	1-(1-(2-(モルホリン-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 4H), 3.32 - 3.18 (m, 4H), 3.07 - 2.89 (m, 4H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.78 (m, 2H)	522.3
406	1-(4-((2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 6H), 3.77 - 3.50 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.58 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	522.3
407	1-(4-((2-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.65 - 3.80 (m, 6H), 3.86 - 3.50 (m, 2H), 2.63 - 2.12 (m, 5H), 2.14 - 1.80 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.37 - 1.20 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	522.3

【 0 6 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

408	1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.54 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.66 (br, 4H)	527.1
409	4-クロロ-1-(4-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 3.96 (br, 2H), 3.81 (br, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.11 - 1.90 (m, 9H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)	528.2
410	1-(1-(2-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.70 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 - 4.32 (m, 3H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.33 - 3.06 (m, 4H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	534.3
411	1-(1-(2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 - 4.41 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.33 - 3.10 (m, 4H), 2.49 - 2.25 (m, 6H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	534.3

【 0 6 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 8 6】

412	1-(1-(3-(4- メチルピペラジン-1- イル)-5- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.60 (br, 2H), 4.04 (br, 2H), 3.42 (br, 4H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.06 (br, 2H), 2.98 (br, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 4H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H)	535.3
413	1-(1-(2-(4- フルオロピペリジン-1- イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.77 - 4.46 (m, 2H), 4.27 (br, 2H), 3.31 - 3.08 (m, 6H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 2.13 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.68 (m, 2H)	538.3
414	4-(トリフルオロメチル)- 1-(4-(3-((4- (トリフルオロメチル)ピリ ジン-2- イル)オキシ)ベンジル)ピペ ラジン-1-カルボニル)- 1H-ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.69 (br, 4H)	544.2
415	1-(1-(2-(テトラヒドロ- 1H-フロ[3,4- c]ピロール-5(3H)-イル)- 4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)-1,8- ジアザスピロ[4.5]デカン -8-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 4H), 3.29 - 3.01 (m, 6H), 3.07 - 2.96 (m, 4H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H)	548.3

【 0 6 0 8 】

10

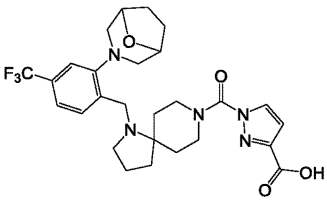
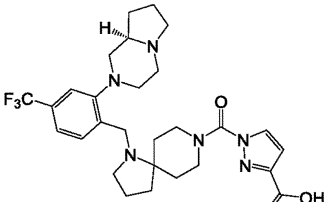
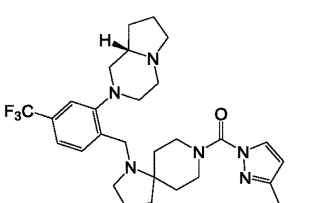
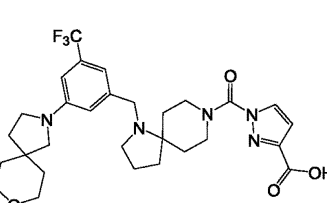
20

30

40

50

【表 8 7】

416	1-(1-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]옥タン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 4.43 (br, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.34 - 3.10 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 6H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.73 - 1.65 (m, 2H)	548.2
417	(R)-1-(1-(2-(ヘキサヒドロピロロ[1.2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 (br, 2H), 4.35 - 3.70 (m, 3H), 3.55 - 3.31 (m, 5H), 3.20 - 2.85 (m, 8H), 2.14 (br, 3H), 2.10 - 1.70 (m, 6H), 1.59 - 1.54 (m, 2H)	561.3
418	(S)-1-(1-(2-(ヘキサヒドロピロロ[1.2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 (br, 2H), 4.35 - 3.70 (m, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 3.30 - 3.07 (m, 6H), 2.97 (br, 3H), 2.13 (br, 4H), 2.03 - 1.78 (m, 5H), 1.58 - 1.54 (m, 2H)	561.3
419	1-(1-(3-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 - 6.80 (m, 2H), 4.69 (br, 2H), 4.26 (br, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 6H), 2.37 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.66 (br, 4H)	576.3

【 0 6 0 9 】

10

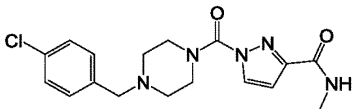
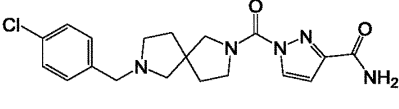
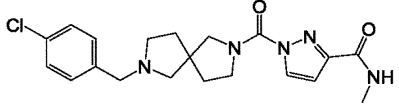
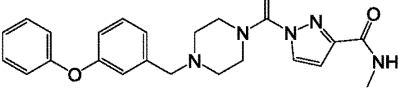
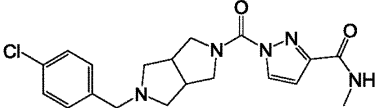
20

30

40

50

【表 8 8】

420	1-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.07 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.00 - 2.98 (m, 3H), 2.55 - 2.52 (m, 4H)	362.2
421	1-(7-(4-クロロベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.66 - 5.41 (m, 1H), 5.11 - 4.82 (m, 2H), 3.80 - 3.49 (m, 4H), 2.79 - 2.28 (m, 4H), 2.07 - 1.80 (m, 4H)	388.2
422	1-(7-(4-クロロベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.22 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.11 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.50 (m, 4H), 3.09 - 2.93 (m, 3H), 2.84 - 2.31 (m, 4H), 2.07 - 1.80 (m, 4H)	402.2
423	N-メチル-1-(4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.07 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.72 (br, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.57 (m, 4H)	420.3
424	1-(5-(4-クロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.21 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (m, 4H)	388.1

【 0 6 1 0 】

10

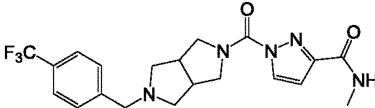
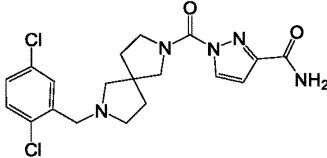
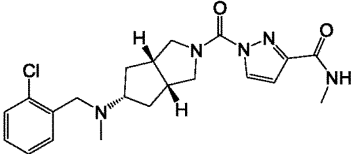
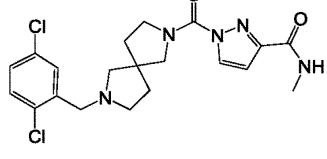
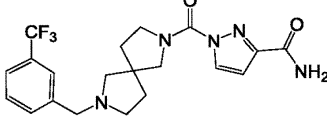
20

30

40

50

【表 89】

425	N-メチル-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.22 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 6.89 - 6.74 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.63 (m, 4H)	422.2
426	1-(7-(2,5-ジクロロベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (br, 1H), 5.61 (br, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.61 (m, 4H), 2.83 - 2.45 (m, 4H), 2.08 - 1.93 (m, 4H)	422.1
427	1-(シス-5-(2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.77 (br, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 4H), 2.74 (br, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 5H), 1.59 (br, 2H)	416.1
428	1-(7-(2,5-ジクロロベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.23 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (br, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 4H), 3.01 (br, 3H), 2.75 - 2.51 (m, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 4H)	436.1
429	1-(7-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 3.80 - 3.46 (m, 4H), 2.72 - 2.42 (m, 4H), 2.02 - 1.76 (m, 4H)	422.2

【0611】

10

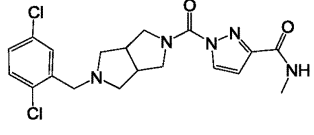
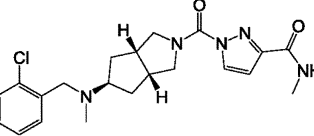
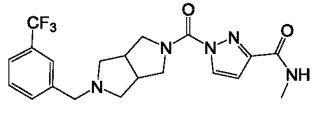
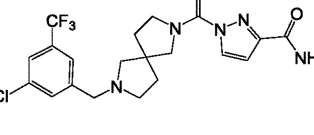
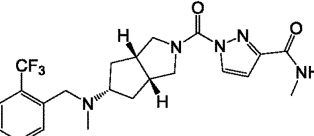
20

30

40

50

【表 90】

430	1-(5-(2,5-ジクロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 - 6.70 (br, 1H), 4.26 - 4.00 (br, 2H), 3.90 - 3.76 (br, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.05 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.66 (s, 4H)	422
431	1-(トランス-5-(2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 1H), 4.30 - 3.90 (m, 2H), 3.85 - 3.32 (m, 4H), 3.32 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 1.82 (m, 4H)	416.2
432	N-メチル-1-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (br, 1H), 4.20 - 4.00 (br, 2H), 4.00 - 3.54 (br, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.10 - 2.90 (m, 5H), 2.70 (s, 4H)	422
433	1-(7-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (s, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.87 - 6.66 (m, 1H), 5.59 (br, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 3.75 - 3.53 (m, 4H), 2.87 - 2.34 (m, 4H), 2.01 - 1.77 (m, 4H)	456.2
434	N-メチル-1-(シス-5-(メチル(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 2 Hz, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.01 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 2H)	450.1

【0612】

10

20

30

40

50

【表 9 1】

435	1-(7-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.23 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.71 - 3.43 (m, 4H), 3.03 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.43 (m, 4H), 2.00 - 1.75 (m, 4H)	470.2
436	1-(7-(4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 - 6.65 (m, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.85 (m, 4H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.20 - 3.17 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.66 - 2.47 (m, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 1.97 - 1.73 (m, 4H)	507.1
437	1-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.40 (m, 3H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.60 (br, 1H), 4.30 - 4.00 (br, 2H), 3.98 - 3.70 (br, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.10 - 2.90 (m, 5H), 2.80 - 2.50 (m, 4H)	456.2
438	N-メチル-1-(7-(4-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.20 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 6.71 (br, 1H), 4.06 - 3.71 (m, 6H), 3.82 - 3.54 (m, 4H), 3.17 - 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 4H)	521.3

【0 6 1 3】

10

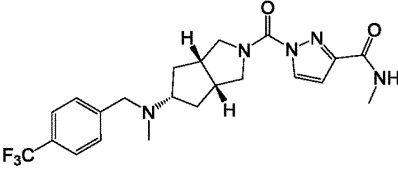
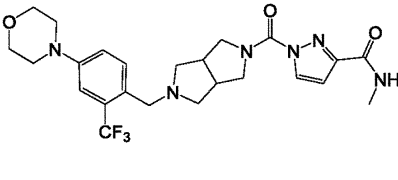
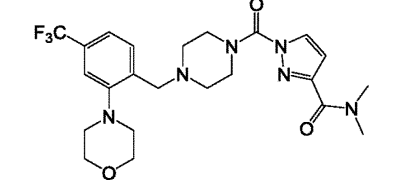
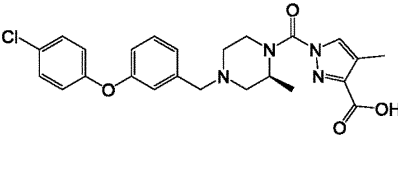
20

30

40

50

【表 9 2】

439	N-メチル-1-(シス-5-(メチル(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 3.93 - 3.68 (m, 6H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.73 (br, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 5H), 1.57 - 1.52 (m, 2H)	450.2
440	N-メチル-1-(5-(4-(モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (br, 1H), 4.30 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.60 (m, 4H), 3.10 - 3.22 (m, 4H), 3.05 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 4H)	507.1
441	N,N-ジメチル-1-(4-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.10 - 8.09 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 4.02 (br, 8H), 3.65 (br, 2H), 3.28 - 3.27 (m, 3H), 3.13 - 3.12 (br, 3H), 2.97 (br, 4H), 2.59 (br, 4H)	495.1
442	(<i>S</i>)-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 7.77 (br, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.76 (br, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.09 (m, 5H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	469.2

【 0 6 1 4 】

10

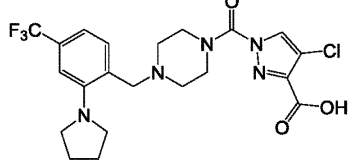
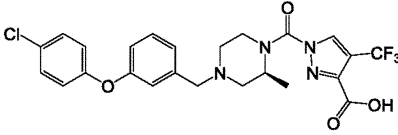
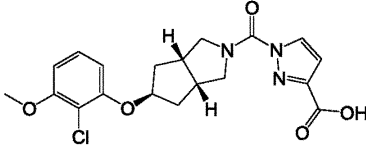
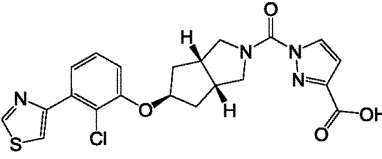
20

30

40

50

【表 9 3】

443	4-クロロ-1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.20 (br, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 4.20 - 3.80 (m, 6H), 3.20 (br, 4H), 2.82 (br, 4H), 1.96 (br, 4H)	486.2
444	(<i>S</i>)-1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		(クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.65 (br, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 3H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 3H), 4.59 (br, 1H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 3H)	523.1
445	1-(トランス-5-(2-クロロ-3-メトキシフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 2H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 4.19 - 3.69 (m, 7H), 3.04 (br, 2H), 2.22 - 2.20 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H)	423.2 [M+NH ₄] ⁺
446	1-(トランス-5-(2-クロロ-3-(チアゾール-4-イル)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15 (br, 1H), 4.35 - 3.57 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 2H)	459.1

【 0 6 1 5 】

10

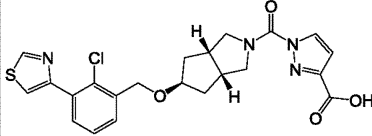
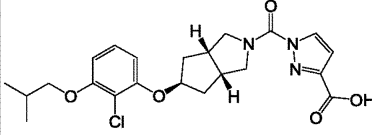
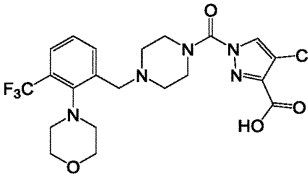
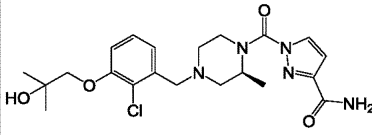
20

30

40

50

【表 9 4】

447	1-(トランス-5-(2-クロロ-3-(チアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 9.10 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.33 (br, 1H), 4.27 - 3.50 (m, 4H), 2.96 (br, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H)	473.2
448	1-(トランス-5-(2-クロロ-3-イソプロキシフェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.18 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 5.06 (br, 1H), 4.17 - 3.87 (m, 3H), 3.81 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 6H)	465.1 [M+NH ₄] ⁺
449	4-クロロ-1-(4-(2-モルホリノ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 4.10 - 3.70 (m, 10H), 3.48 - 3.25 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.69 (br, 4H)	502.1
450	(S)-1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		(クロホルム-d) δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.61 (br, 1H), 4.65 (br, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H)	450.2

【 0 6 1 6 】

10

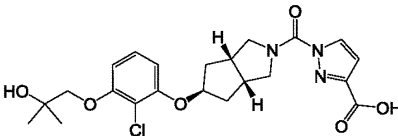
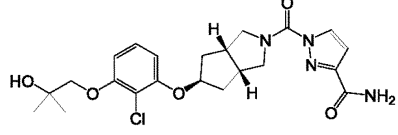
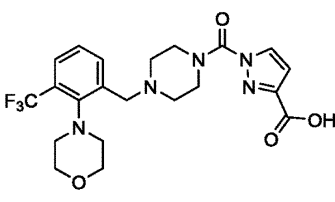
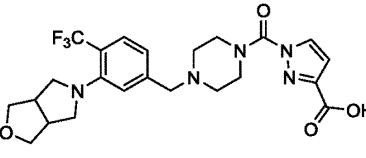
20

30

40

50

【表 9 5】

451	1-(トランス-5-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 2H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.29 - 3.89 (m, 3H), 3.89 - 3.80 (s, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (s, 6H)	486.2 [M+Na] ⁺
452	1-(トランス-5-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェノキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド		δ 8.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.65 (m, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.40 - 3.89 (m, 3H), 3.89 - 3.80 (s, 2H), 3.80 - 3.50 (m, 1H), 3.19 - 2.99 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (s, 6H)	485.2 [M+Na] ⁺
453	1-(4-(2-モルホリノ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.75 (m, 10H), 3.31 - 3.35 (m, 2H), 2.73 - 2.76 (m, 2H), 2.52 - 2.54 (m, 4H)	468.0
454	1-(4-(3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		δ 8.04 - 8.16 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 - 7.27 (m, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 1H), 3.94 - 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.44 - 3.59 (m, 2H), 3.08 - 3.21 (m, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 4H), 2.71 (s, 4H)	494.1

【 0 6 1 7 】

10

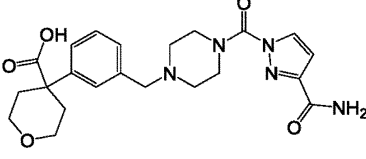
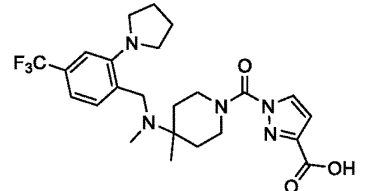
20

30

40

50

【表 9 6】

455	4-(3-((4-(3- カルバモイル-1H- ピラゾール-1- カルボニル)ピペラジン- 1- イル)メチル)フェニル)テト ラヒドロ-2H-ピラン- 4-カルボン酸		δ 8.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 6H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H)	442.2
456	1-(4-メチル-4- (メチル(2- (ピロリジン-1-イル)-4- (トリフルオロメチル)ベン ジル)アミノ)ピペラジン -1-カルボニル)-1H- ピラゾール-3- カルボン酸		δ 8.04 - 8.17 (m, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 1H), 6.72 - 6.85 (m, 1H), 4.25 - 4.51 (m, 2H), 4.00 - 4.25 (m, 2H), 3.42 - 3.67 (m, 2H), 3.10 - 3.26 (m, 4H), 2.37 - 2.58 (m, 3H), 1.88 - 2.21 (m, 8H), 1.31 - 1.56 (m, 3H)	494.3

10

20

【0618】

II. 生物学的評価

インビトロでの競合的な活性に基づくタンパク質プロファイリング。

プロテオーム（マウスアッセイのためのマウス脳膜画分；ヒトアッセイのためのヒト前頭前野膜画分）（50 mL、1.0 mg/mLの総タンパク質濃度）を37℃で様々な濃度の阻害剤とともにプレインキュベートした。30分後、FP-Rh（1.0 mL、DM SO中50 mM）を加え、混合物を37℃でさらに30分間インキュベートした。反応物をSDSローディングバッファー（15 μ L - 4回）でクエンチし、SDS-PAGEで電気泳動した。ゲルのイメージングの後、Image J 1.43uソフトウェアを用いて、MAGL及びFAAHに対応するゲルバンドの蛍光強度を測定することにより、セリンヒドロラーゼ活性を測定した。このアッセイからのIC₅₀データが表1に示される。表1中の全ての化合物は、FAAHよりMAGLのより強力な阻害剤であった。

30

【0619】

阻害剤で処理されたマウスからのマウス脳プロテオームの調製。

阻害剤をポリエチレングリコールのビヒクル中での強制経口投与により野生型C57BL/6Jに投与した。各動物を投与の4時間後に殺処分し、脳プロテオームを調製し、既に確立された方法（Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. 及び Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5: 37 - 44を参照されたい）に従って分析した。化合物は、表1に示されるように、本明細書に記載されるアッセイにおいて活性を実証した。

40

【0620】

50

【表 9 7】

表1

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M(ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M(マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M(マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
1	C	A (10 μ M)	B	D				
2			A	C				
3			A	D	***	*	D	D
4	A	D	A	D			D	D
5	A	D	B	D				
6	A	D	A	D			D	D
7	A	D	A	D			D	D
8	A	D	A	D			D	D
9	A	D	A	D				
10	A	D	A	D			D	D
11	A	D	A	D			D	D
12	A	D	A	D			D	D
13			A	D				
14	C	D	C	D				
15	A	A	A	C	**	**		
16	A	D	A	B	***	*		
17			A	A	***	***		
18	B	D	C	D				
19	A	A	A	A	***	**		
20	A	A	A	A	**	*		
21	C		C					
22	A		A		***			
23	A		A					
24	A		A					
25	A		A		**			
26	A		A		***		D	
27	A		A		***			
28	A		A					
29	A		A		**			
30	A		A					
31	D		B					
32					***			

【 0 6 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 9 8】

33			B					
34	A		A		***			
35	A		A		***		D	
36					***			
37	A		A		***			
38					***			
39	A	D	A	D				
40	A	D	A	D			D	D
41	A	A	D	D				
42	A	A	A	D	**	**		
43	A	B	A	A	***	*	D	D
44	A	D	A	D				
45	A	A	A	A	***	**		
46	A	D	A	D				
47	A	D	A	D				
48	A	D	A	D			D	D
49	A	D	A	D				
50	A (10 uM)	A (10 uM)	D	D				
51	A	B	A	D	***	**	D	D
52	A	D	A	D				
53	A	A	A	A	***	**		
54	A	A	A	A	***	**		
55	A	A	A	A	***	***	D	D
56	A	D	A	B				
57	A	B	A	B	***	**	D	D
58	A	D	A	B				
59	A	D	A	D				
60	C	D	D	D				
61	A	A	A	A	***	**		
62	B	D	D	D				
63	C	B	D	D				
64	A	D	A	D				
65	B	D	C	D				
66	A	D	A	D				
67	A	D	A	D				
68	A	D	A	D				
69	A	D	A	D				
70	C	B	D	D				

【 0 6 2 2】

10

20

30

40

50

【表 9 9】

71	A	D	A	D				
72	A	D	A	D	***	*		
73	A	D	A	B				
74	A	D	A	D				
75	A	D	B	B				
76	A	D	A	D			D	D
77	A	D	A	D	***	*		
78	A	D	A	D				
79	A (10 uM)	B (10 uM)	D	D				
80	A	D	A	D				
81	A	B	A	D	***	**		
82	A	D	A	D				
83	A	D	A	D	***	*	D	D
84	A	D	A	B	***	**		
85	A	D	A	B	***	*		
86	A	D	A	D			D	D
87	A	D	A	D				
88	A	D	A	D			D	D
89	A	A	A	A	***	**		
90	A	D	A	D			D	D
91	A	D	A	D			D	D
92	A	D	A	D	***	*	D	D
93	A	D	A	D	***	*	D	D
94	A	D	A	D				
95	A	D	A	D			D	D
96			A	C				
97	A	D	A	D				
98	A	A	A	A	***	**	D	D
99	A	A	A	A	***	***		
100	A	D	A	D	***	*	D	D
101	A	D	A	D			D	D
102	A	C	A	D				
103	A	D	A	D				
104	A	D	A	D			D	D
105	A	D	A	D			D	D
106	A	D	A	D			D	D
107	A	D	A	D			D	D
108	A	D	A	D				

【0 6 2 3】

10

20

30

40

50

【表 1 0 0】

109	A	D	A	D			D	D
110	A	D	A	D				
111	A	D	A	D			D	D
112	A	A	A	A	***	**		
113	A	D	A	D			D	D
114	A	D	A	D			D	D
115	C	B	D	A				
116	A	A	A	D	**	**	D	D
117	B	D	B	B				
118	A	D	A	D			D	D
119	A	D	A	D			D	D
120	A	D	A	D			D	D
121	A	D	A	D			D	D
122	B	D	C	B				
123	A	B	A	A			D	D
124	A	B	A	A	***	**	D	C
125	A	A	A	A	***	***		
126	C	D	D	D				
127	A	D	A	D				
128	A	A	A	A	***	***		
129	A	A	A	A	***	**		
130	A	B	A	B	***	**	D	D
131	A	D	A	D	**	*		
132	A	A	A	A	***	***	D	D
133	A	A	A	A	***	**	D	D
134	A	A	A	B	***	**		
135	A	D	A	D			D	D
136	A	A	A	A	***	**		
137	A	A	A	A	**	**		
138	A	D	A	B	***	**		
139	A	A	A	A	***	***	D	D
140	A	B	A	B	***	**	D	D
141	A (10 uM)	A (50 uM)	D	D				
142	A (10 uM)	D	D	D				
143	D	A	D	A	*	**		
144	A	A	A	A	***	***		
145	A	B	A	A				
146	A	A	B	A				

【0 6 2 4】

10

20

30

40

50

【表 1 0 1】

147	A	A	D	A				
148	A	A	A	A	***	**	D	C
149	A	C	A	A	**	*		
150	C	B	C	A				
151	A	C	A	C				
152	A	D	A	B				
153	A	D	A	C				
154	A	D	A	D				
155	A	D	A	D	**	*		
156	A	D	A	A				
157	A	A	A	A	***	**	D	D
158	A	A	A	A	***	***	D	D
159	A	A	A	A	***	**	D	D
160	A	D	A	D				
161	A	A	A	A	***	***		
162	A	A	A	C	***	**		
163	D	C	D	D				
164	A	A	A	C	***	**		
165	A	A	A	B				
166	B	D	A	D				
167	A	C	A	D	***	*		
168	B	D	D	D				
169	C	D	D	D				
170	A	A			***	**		
171	A	D	A	D	**	*		
172	A	A	A	B	***	***		
173	A	A	A	B	***	***		
174	A	D	A	C				
175	A	A	A	A	***	**		
176	A	A	A	A	***	***		
177	C	D						
178	A	A						
179	A	B						
180	A	D						
181	A	A	A	A				
182	A	A	A	A				
183			C	C				
184			D	C				

【 0 6 2 5】

10

20

30

40

50

【表 1 0 2】

185	A	D	A	D			D	D
186	B	D	A	D				
187	A	C	A	D			D	D
188	A	D	A	D			D	D
189	A	D	A	D				
190	C	C	D	B				
191	A	D	A	D				
192	A	D	C	D				
193	C	A	C	A				
194								
195	A	A	D	A	***	***		
196	A	A			***	***		
197	A	A	A	A	***	**		
198			A	A				
199	A	A	A	A	***	**	A	D
200			A	A	***	***		
201			A	A	***	***		
202			A	A	***	***		
203	A	A	A	A				
204			A	A	***	***		
205			A	A	***	***		
206			A	A	***	***		
207	A	D	A	D			D	D
208			A	A	***	***		
209	A	A	A	A	***	**		
210	A	A	A	A	**	*	D	D
211	A	D	A	D			D	D
212	A	D	A	D			D	D
213	A		A		***			
214	B		A					
215	A		A		**			
216	A		A		***			
217	A		A		***			
218	A		A		**			
219	A		A		***			
220	A		A		***		C	
221	A		A		***			
222	A		A		***			

【 0 6 2 6】

10

20

30

40

50

【表 1 0 3】

223	A		D					
224	A		A					
225	A		A		**			
226	A		A					
227	A		C					
228	A		A		**			
229	C		D					
230	A		A		***		D	
231	A		A		***			
232	A		A		***			
233	A		A		**			
234	A		A		***			
235	A		A		***			
236	A		A		***			
237			A					
238	A		A		**			
239	A		A		***			
240	A		A		***			
241	A		A		***		D	
242	A		A		***			
243	A		A		**			
244	A		A		***			
245	A		A		***		D	
246	A		A		**			
247	A		A		**			
248	C		D					
249	A		A		**			
250	A		A		**			
251	A		A		***		D	
252	A		A		***		D	
253	A		A		***			
254	A		A		***			
255	A		A		**			
256	A		B		**			
257	A		A		***		A	
258	A		A		***			
259	A		A		***			
260	A		A		***		A	

10

20

30

40

【 0 6 2 7】

50

【表 1 0 4】

261	A		A		***			
262	A		B		**			
263	A		A					
264	A		A					
265	A		A		**			
266	A		A		***			
267	A		A		**			
268	A		A		***			
269	A		A		***		D	
270	A		A					
271	A		A		***			
272	A		A		***			
273	A (10 uM)							
274	A		A		***			
275	A		A		***			
276	A		A		***			
277	A		A					
278	A		A		***			
279	A		A					
280	A		A		***			
281	A		A					
282	B		D					
283	A		A		***			
284	A		A		***			
285	A		A		**			
286	A		A		***			
287	C		D					
288	A		A		**			
289	A		A		***			
290	A		A		***			
291	A		A		***		C	
292	A		A		**			
293	A		A		***			
294	A		A					
295	B		A					
296	A		A		***			
297	A		A		***			
298	A		A					

10

20

30

40

【 0 6 2 8】

50

【表 1 0 5】

299	A		A		***			
300	A (10 uM)		D					
301	A (10 uM)		D					
302	A (10 uM)		D					
303			A		***			
304	A		A		***			
305	B		D					
306	A		A		***			
307	A		A		***		D	
308	A		A		***		D	
309	A		A		**			
310	A		A					
311	A		A		***		D	
312	A		A		**			
313	A		A		***			
314	A		A		***			
315	A		A					
316	A		A					
317	A		A					
318	A		A		***			
319	A		A		***			
320	A		A		***			
321	A		A		***			
322	A		A					
323	A		A		***			
324	C		D					
325	A		A		***			
326	A		A					
327	A		A		***		D	
328	A		A				D	
329	A		A		***			
330	A		A		**			
331	A		A		***			
332	A		A					
333	A		A		***			
334	B		D					
335	A		A		**			
336	A		B					

10

20

30

40

【 0 6 2 9】

50

【表 1 0 6】

337	A		A		***		D	
338	A		A		**			
339	A		A		***			
340	A		A					
341	A		A		***			
342	A		A		**			
343	C		D					
344			A					
345	A		A		***			
346	A		A		***			
347	A		A		***		D	
348	A		A		***			
349	A		A		***			
350	A		A					
351	A		A		***			
352	A		A		***			
353	A		A		***			
354	A		A					
355	A		A		***			
356	A		A		**			
357	A		A		***			
358	A		A		***			
359	A		A		***		D	
360	A		A		***		D	
361	A		A					
362	A		A					
363	D		D					
364	A		A		**		D	
365	A		A				D	
366	A (10 uM)		D					
367	A		A		**			
368	A		A		***			
369	A		A					
370			A		**			
371	A		A		***			
372	D		C					
373	A		A		***			
374	A		A		***			

【0 6 3 0】

10

20

30

40

50

【表 1 0 7】

375	A		A		***			
376	A		A		**			
377	D		D					
378	A		A		***			
379	A		A					
380	A		A		***			
381	A		A		***		D	
382	A		A				D	
383	A		A					
384	A		A		***		D	
385	A		A		***		D	
386	B		A					
387			A		**			
388	A		A		***		D	
389	A		A		***			
390	A		A		**			
391	A		A		***			
392	A		A		**		D	
393	A		A				D	
394	A		A				D	
395	A		A				D	
396	A		A		***			
397	A		A		***		D	
398	A		A		***			
399	A		A		***			
400	A (10 uM)		D					
401	C		D					
402					*			
403	A		A				D	
404	A		A				D	
405	A		A					
406					**			
407					**			
408	A		A		***			
409	A		A		**			
410			A		**			
411			A		**			
412			D		*			

【0 6 3 1】

10

20

30

40

50

【表 1 0 8】

413	A		A				D	
414	A		A		***			
415	A		A					
416	A		A		***			
417	C		D					
418	C		D					
419			A		**			
420			A					
421			A					
422			A		**			
423			A					
424			A		***		A	
425			A					
426			A		***		A	
427			A		**			
428			A		***			
429			A		***			
430			A		***			
431			A		***			
432			A		***			
433			A		***		A	
434			A		***			
435			A		***			
436			A		***			
437			A		***			
438			A		**			
439			A		***			
440			A		***			
441			A		**			
442			A		***			
443			A		***			
444			B		*			
445			A					
446			A					
447	A (10 uM)							
448			A		***			
449			A					
450	A		A		***			

【 0 6 3 2】

10

20

30

40

50

【表 1 0 9】

451	A		A		***		D	
452	A		A					
453			A	D	***	*	D	D
454	A	D	A	D			D	D
455	A		A					
456	A	D	A	D			D	D

10

*** IC₅₀が、100 nM以下であり; ** IC₅₀が、100 nM超且つ1 μM未満であり; * IC₅₀が、1 μM以上且つ10 μM以下である。

A = 阻害%が、75%以上であり; B = 阻害%が、50%以上且つ75%未満であり; C = 阻害%が、25%以上且つ50%未満であり;
D = 阻害%が、0%以上且つ25%未満である。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 407/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
	A 6 1 K 31/444	
	A 6 1 K 31/445	

1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 ウィーナー, ジョン ジェー. エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 ウェーバー, オリヴィア ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 ダンカン, キャサリン ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 1 7 9 5 5 9 (WO, A 2)

特表 2 0 1 7 - 5 0 2 9 5 7 (JP, A)

特表 2 0 1 2 - 5 1 3 9 9 0 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D201/00-521/00
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)