

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6496730号  
(P6496730)

(45) 発行日 平成31年4月3日(2019.4.3)

(24) 登録日 平成31年3月15日(2019.3.15)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	1 3 7
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 519/00	C S P
A61K 31/4192	(2006.01)	A61K 31/4192	3 1 1
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4709	
A61K 31/422	(2006.01)	A61K 31/4709	

請求項の数 23 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-534720 (P2016-534720)
(86) (22) 出願日	平成26年11月24日(2014.11.24)
(65) 公表番号	特表2016-538303 (P2016-538303A)
(43) 公表日	平成28年12月8日(2016.12.8)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/075360
(87) 國際公開番号	W02015/078803
(87) 國際公開日	平成27年6月4日(2015.6.4)
審査請求日	平成29年11月21日(2017.11.21)
(31) 優先権主張番号	13194475.3
(32) 優先日	平成25年11月26日(2013.11.26)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(72) 発明者	マタイ, パトリツィオ スイス国、ツェーハー-4125 リーエン、グレンツアッハーヴェーク 19
(72) 発明者	フンツィカ, ダニエル スイス国、ツェーハー-4313 メーリン、ビュルクリシュトラーセ 14
	最終頁に続く

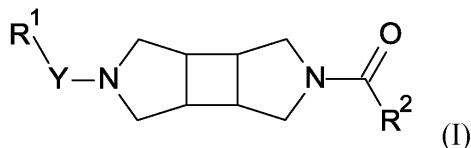
(54) 【発明の名称】新規なオクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I) :

## 【化24】



[式中、

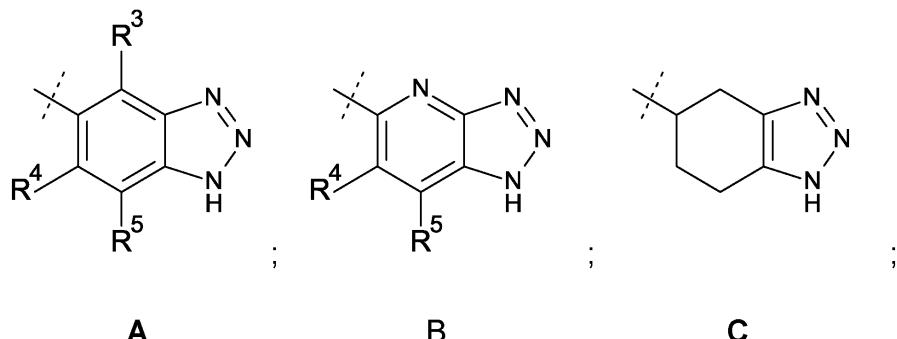
R<sup>1</sup>は、置換されているキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換されている9H-カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェニルシクロアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているフェニルアルキニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリダジニルアルキル、置換されているピリダジニルアルケニル、置換されているピリダジニルアルキニル、置換され

ているピリジニルアルキル、置換されているピリジニルアルケニル、置換されているピリジニルアルキニル、置換されているピリジノニル、置換されているピリジノニルアルキル、置換されているピリジノニルアルケニル、置換されているピリジノニルアルキニル、置換されているチオフェニル、置換されているチオフェニルアルキル、置換されているチオフェニルアルケニル、置換されているチオフェニルアルキニル、置換されているテトラリニル又は置換されているテトラリノニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換されている 9H - カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェニルシクロアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているフェニルアルキニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリダジニルアルキル、置換されているピリジニルアルケニル、置換されているピリジニルアルキル、置換されているピリジノニルアルキル、置換されているピリジノニルアルケニル、置換されているピリジノニルアルキニル、置換されているチオフェニル、置換されているチオフェニルアルキル、置換されているチオフェニルアルケニル、置換されているチオフェニルアルキニル、置換されているテトラリニル及び置換されているテトラリノニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> により置換されており、

Y は、-C(O)- 又は -S(O)<sub>2</sub>- であり、

R<sup>2</sup> は、置換されているピリジニル、置換されているフェニルであるか、又は、環系 A、B 及び C :

### 【化 25】



から選択され、ここで、置換されているピリジニル及び置換されているフェニルは、1つの置換されているアミノスルホニルにより置換されており、ここで、置換されているアミノスルホニルは、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 から 2 個の置換基により窒素原子上で置換されており、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、H、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル及びアルコキシから独立して選択され、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、H、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシハロアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルキルスルホニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、フェニル、置換されているフェニル、フェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルコキシ、ピリジニル、置換されて

10

20

30

40

50

いるピリジニル、ピロリル、置換されているピロリル、ピロリジニル及び置換されているピロリジニルから独立して選択され、ここで、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているピリジニル、置換されているピロリル及び置換されているピロリジニルは、1から3個のハロゲンにより置換されている] で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩。

**【請求項2】**

R<sup>1</sup>が、置換されているキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換されている9H-カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリジニル、置換されているピリジノニル、置換されているテトラリニル又は置換されているテトラリノニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換されている9H-カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリジニル、置換されているピリジノニル、置換されているテトラリニル及び置換されているテトラリノニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>により置換されている、請求項1記載の化合物。 10

**【請求項3】**

R<sup>1</sup>が、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル又は置換されているピリジニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル及び置換されているピリジニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>により置換されている、請求項1又は2記載の化合物。 20

**【請求項4】**

R<sup>1</sup>が、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル又は置換されているピリジニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル及び置換されているピリジニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>により置換されている、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。 30

**【請求項5】**

R<sup>2</sup>が、環系A及びCから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項6】**

R<sup>2</sup>が、環系Aである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項7】**

Yが、-C(O)-である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。 40

**【請求項8】**

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が、H及びハロゲンから独立して選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項9】**

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が、Hである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項10】**

R<sup>6</sup>が、H、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、フェニル、フェニルアルコキシ又は1から3個のハロゲンにより置換されている 50

フェニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R<sup>6</sup> が、アルコキシ、ハロアルコキシ又はアルコキシアルコキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R<sup>7</sup> が、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、フラニル又はテトラヒドロピラニルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R<sup>7</sup> が、H 又はハロゲンである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 1 4】

R<sup>8</sup> が、H 又はアルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R<sup>8</sup> が、H である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

以下：

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン；

1 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - プロパン - 1 - オン； 20

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル ) - メタノン；

( E ) - 1 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - プロペノン；

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - プロモ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン； 30

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン；

( E ) - 1 - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - プロペノン；

6 - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - ナフタレン - 2 - カルボニトリル； 40

1 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ ) - エタノン；

1 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - 2 - ( 2 - イソプロピル - フェノキシ ) - エタノン；

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン； 50



ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (4 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン;

2 - [(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボニル] - 1H - インドール - 5 - カルボニトリル;

[(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (3 - メトキシ - フェニル) - メタノン;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (4 - メトキシ - キノリン - 2 - イル) - メタノン; 10

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - メタノン;

[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (1 - メチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン; 20

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - クロロ - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン; 30

{2 - [(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボニル] - インドール - 1 - イル} - アセトニトリル;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (1 - イソブチル - 1H - インドール - 2 - イル) - メタノン;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - キノリン - 2 - イル - メタノン; 40

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - イソキノリン - 3 - イル - メタノン;

[(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (1H - インドール - 6 - イル) - メタノン;

3 - [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボニル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ナフタレン - 1 - オン;

[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボニル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ナフタレン - 1 - オン; 50

ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - クロマン - 2 - イル - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 1 H - インドール - 5 - イル) - メタノン ;  
 ( 4 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - [ 6 - ( 4 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 1 - メトキシ - イソキノリン - 3 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 4 - メチル - キノリン - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ) - ナフタレン - 2 - イル] - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 7 - フェニル - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 4 - エトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 4 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - [ 1 - ( 3 - メトキシ - プロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - イル] - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - [ 1 - ( 2 - メトキシ - エトキシ) - イソキノリン - 3 - イル] - メタノン ;

10

20

30

40

50

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - シクロプロピルメトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - メタノン ;  
 ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - イソキノリン - 3 - イル ] - メタノン ;  
 10  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;  
 4 - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド ;  
 [ 6 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;  
 20  
 ( 1 - シクロプロピルメトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 30  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - キノリン - 2 - イル ] - メタノン ;  
 40  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - シクロプロピルメトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピリジン - 2 - イル ] - メタノン ;  
 50

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - エトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - エチル - 4 - イソプロポキシ - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;

6 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

1 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 7 - クロロ - 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;

( 7 - クロロ - 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 6 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 1 - エチル - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - メタノン ;

5 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - ピリジン - 2 - スルホン酸アミド ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - キノリン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 4 - エトキシ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 5 - クロロ - 4 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 5 - シクロプロピル - 6 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニル ) 50

- オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 3 , 4 - ジメチル - フェニル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4

- エトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 ' - クロロ - ビフェニル - 3 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 7 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 6 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン；

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 - エトキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 6 - シクロプロピルメトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 5 - シクロプロピル - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 6 - シクロプロピル - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリダジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

10

20

30

40

50

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 2 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン;

[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (6 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (3, 4 - ジメチル - フェニル) - メタノン;

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [5 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン; 10

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [5 - シクロプロピル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン;

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン;

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [5 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン; 20

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 2 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン;

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [5 - フラン - 2 - イル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン; 30

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [5 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - メタノン;

[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (4 - エトキシ - キノリン - 2 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (4 - フルオロ - 1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - メタノン;

{ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - [5 - メタンスルホニル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル} - フェニル - メタノン; 40

(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルエステル;

(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボン酸 3, 5 - ジクロロ - ベンジルエステル;

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - スルホニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - メタノン; 50

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 6 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - メタノン

から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物及びその薬学的に許容し得る塩。

【請求項17】

10

以下：

( E ) - 1 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - プロペノン；

( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

4 - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロ - ル - 2 - カルボニル ] - ベンゼンスルホニアミド；

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - キノリン - 2 - イル ] - メタノン :

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) -  
 5 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カル  
 ボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル } - メタノン :

( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルエステル

から選択される、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物及びその薬学的に許容し得る塩。

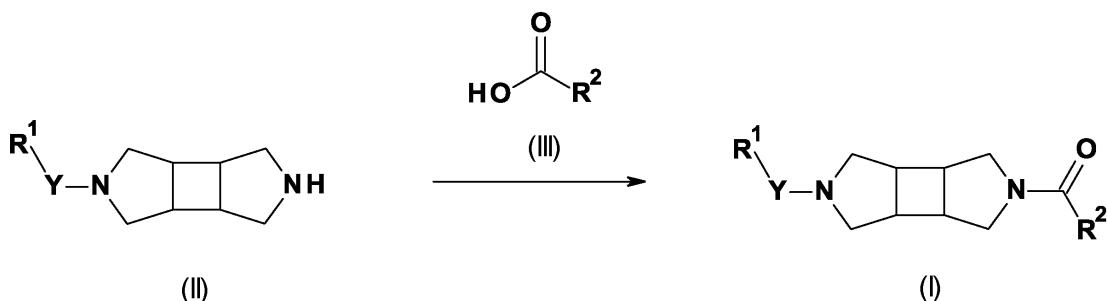
### 【請求項 18】

式(III)で示される化合物の存在下における式(I)で示される化合物の反応を含む。

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法。

【化 2 6】

40



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びYは、請求項1で定義したとおりである]

**【請求項19】**

治療活性物質として使用するための、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項20】**

請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物と、治療上不活性な担体とを含む医薬組成物。

**【請求項21】**

腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶からなる群より選択される1種以上の症状又は疾患の治療又は予防のための、請求項20に記載の医薬組成物。10

**【請求項22】**

腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶からなる群より選択される1種以上の症状又は疾患の治療又は予防のための、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項23】**

腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶からなる群より選択される1種以上の症状又は疾患の治療又は予防用の医薬の製造のための、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物の使用。20

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

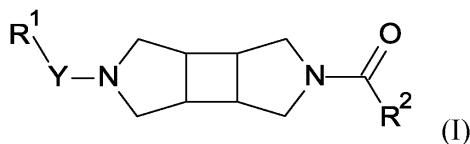
**【0001】**

本発明は、哺乳類における治療又は予防に有効な有機化合物、及び特に、リゾホスファチジン酸(LPA)生成の阻害剤であるため、LPAレベル及び関連するシグナル伝達の修飾物質であり、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防のためのオートタキシン(ATX)阻害剤に関する。30

**【0002】**

本発明は、式(I)：

**【化1】**



[式中、

R<sup>1</sup>は、置換されているキノリニル、置換されている1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、置換されている9H-カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェニルシクロアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているフェニルアルキニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリダジニルアルキル、置換されているピリダジニルアルケニル、置換されているピリダジニルアルキニル、置換され  
40

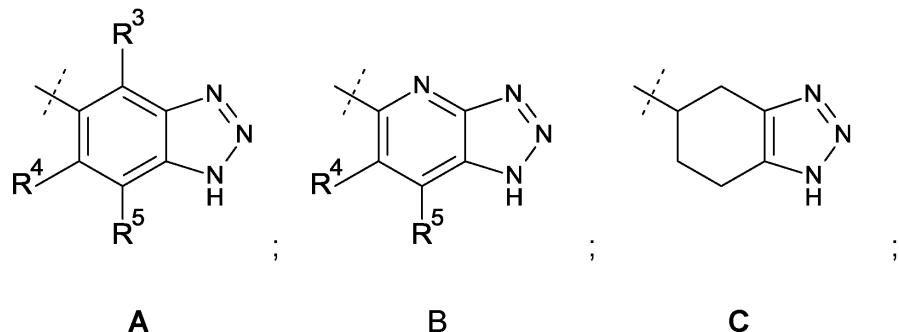
50

ているピリジニルアルキル、置換されているピリジニルアルケニル、置換されているピリジニルアルキニル、置換されているピリジノニル、置換されているピリジノニルアルキル、置換されているピリジノニルアルケニル、置換されているピリジノニルアルキニル、置換されているチオフェニル、置換されているチオフェニルアルキル、置換されているチオフェニルアルケニル、置換されているチオフェニルアルキニル、置換されているテトラリニル又は置換されているテトラリノニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換されている 9H - カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェニルシクロアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているフェニルアルキニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリダジニルアルキル、置換されているピリダジニルアルケニル、置換されているピリジニル、置換されているピリジニルアルキル、置換されているピリジニルアルケニル、置換されているピリジノニルアルキル、置換されているピリジノニルアルケニル、置換されているピリジノニルアルキニル、置換されているチオフェニル、置換されているチオフェニルアルキル、置換されているチオフェニルアルケニル、置換されているチオフェニルアルキニル、置換されているテトラリニル及び置換されているテトラリノニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> により置換されており、

Y は、-C(O)- 又は -S(O)<sub>2</sub>- であり、

R<sup>2</sup> は、置換されているピリジニル、置換されているフェニルであるか、又は、環系 A、B 及び C :

### 【化 2】



から選択され、ここで、置換されているピリジニル及び置換されているフェニルは、1つの置換されているアミノスルホニルにより置換されており、ここで、置換されているアミノスルホニルは、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから独立して選択される 1 から 2 個の置換基により窒素原子上で置換されており、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は、H、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル及びアルコキシから独立して選択され、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、H、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルコキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシハロアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルキルスルホニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、フェニル、置換されているフェニル、フェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルコキシ、ピリジニル、置換されて

10

20

30

40

50

いるピリジニル、ピロリル、置換されているピロリル、ピロリジニル及び置換されているピロリジニルから独立して選択され、ここで、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているピリジニル、置換されているピロリル及び置換されているピロリジニルは、1から3個のハロゲンにより置換されている】

で示される新規な化合物及び薬学的に許容し得る塩を提供する。

#### 【0003】

オートタキシン(AXT)は、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ2又はリゾホスホリパーゼDとも呼ばれる分泌酵素である。同酵素は、リゾホスファチジルコリン(LPC)を生体活性のシグナル伝達分子であるリゾホスファチジン酸(LPA)に変換するのに重要である。血漿LPAレベルは、AXT活性とよく相關することが示されている。このため、AXTは、細胞外LPAの重要な供給源であると考えられる。プロトタイプのAXT阻害剤による初期の研究から、このような化合物は、マウス血漿中でのLPA合成活性を阻害可能であることが示されている。1970年代及び1980年代初頭に行われた研究では、LPAは、平滑筋細胞収縮、血小板活性化、細胞増殖、走化性等を含む広い範囲の細胞応答を誘引することができると証明されている。LPAは、幾つかのGタンパク質共役レセプター(GPCR)へのシグナル伝達を介して、その作用を媒介する。最初のメンバーは元々、Edg(内皮細胞分化遺伝子)レセプター又は脳室帯遺伝子-1(vzg-1)を示していたが、現在では、LPAレセプターと呼ばれている。現在、プロトタイプ群は、LPA1/Edg-2/VZG-1、LPA2/Edg-4及びLPA3/Edg-7からなる。近年、3つの更なるLPAレセプターであるLPA4/p2y9/GPR23、LPA5/GPR92及びLPA6/p2Y5について、プロトタイプのLPA1-3レセプターより、ヌクレオチド-選択的プリンレセプターに密接に関連することが説明されている。AXT-LPAシグナル伝達系は、例えば、神経系機能、血管発生、心血管生理学、再生、免疫系機能、慢性炎症、腫瘍転移及び進行、臓器線維化ならびに肥満及び/又は他の代謝疾患、例えば、糖尿病を含む大きな範囲の生理学的及び病態生理学的機能に関係している。したがって、AXTの向上した活性及び/又は向上したレベルのLPA、変化したLPAレセプター発現及びLPAに対する変化した応答は、AXT/LPA系に関する、数多くの異なる病態生理学的症状の開始、進行及び/又は結果に寄与することができる。

#### 【0004】

本発明に従って、式(I)で示される化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、オートタキシンの活性及び/又はリゾホスファチジン酸(LPA)の生体活性に関連する疾患、障害又は症状の治療又は予防に使用することができる。

#### 【0005】

本明細書における式(I)で示される化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、オートタキシン活性を阻害するため、LPA生成を阻害し、LPAレベル及び関連するシグナル伝達を調節する。本明細書に記載されたオートタキシン阻害剤は、AXT活性及び/又はLPAシグナル伝達が関与し、疾患の病因又は病理に関係し、あるいは、疾患の少なくとも1つの兆候に別の方法で関連している、疾患又は症状の治療又は予防のための作用剤として有効である。AXT-LPA系は、例えば、血管新生、慢性炎症、自己免疫疾患、纖維性疾患、ガン及び腫瘍の転移及び進行、眼症状、代謝症状、例えば、肥満及び/又は糖尿病、胆汁うっ滯性及び他の形式の慢性搔痒症等の症状ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶に関係するとされている。

#### 【0006】

本発明の目的は、式(I)で示される化合物ならびにそれらの前述の塩及びエステル、ならびに、治療活性物質としてのそれらの使用、該化合物の製造方法、中間体、医薬組成物、該化合物、それらの薬学的に許容し得る塩又はエステルを含有する医薬、AXT活性及び/又はリゾホスファチジン酸(LPA)の生体活性に関連する障害又は症状の治療又は予防、特に、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滯性及び他の形式の慢性

10

20

30

40

50

搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防での該化合物、塩又はエステルの使用、ならびに、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滯性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防用の医薬の製造のための該化合物、塩又はエステルの使用である。

## 【0007】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有する2から7個の炭素原子の一価の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素基を意味する。特定の実施態様では、アルケニルは、少なくとも1つの二重結合を有する2から4個の炭素原子を有する。アルケニルの例は、エテニル、プロペニル、プロパ-2-エニル、イソプロペニル、n-ブテニル及びイソ-ブテニルを含む。特定のアルケニル基は、エテニルである。10

## 【0008】

「アルコキシ」という用語は、式-O-R'（式中、R'は、アルキル基である）の基を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ及びtert-ブトキシを含む。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシを含む。より特定のアルコキシ基は、イソプロポキシである。

## 【0009】

「アルコキシアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の少なくとも1つの水素原子が別のアルコキシ基により置き換えられているアルコキシ基を意味する。アルコキシアルコキシ基の例は、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシ及びエトキシプロポキシを含む。特定のアルコキシアルコキシ基は、メトキシエトキシである。20

## 【0010】

「アルコキシアルコキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がアルコキシアルコキシ基により置き換えられているアルキル基を意味する。アルコキシアルコキシアルキル基の例は、メトキシメトキシメチル、エトキシメトキシメチル、メトキシエトキシメチル、エトキシエトキシメチル、メトキシプロポキシメチル、エトキシプロポキシメチル、メトキシメトキシエチル、エトキシメトキシエチル、メトキシエトキシエチル、エトキシエトキシエチル、メトキシプロポキシエチル及びエトキシプロポキシエチルを含む。30

## 【0011】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がアルコキシ基により置き換えられているアルキル基を意味する。例示的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル及びイソプロポキシメチルを含む。特定のアルコキシアルキル基は、メトキシプロピルである。

## 【0012】

「アルコキシハロアルキル」という用語は、ハロアルキル基の少なくとも1つの水素原子がアルコキシ基により置き換えられているハロアルキル基を意味する。例示的なアルコキシハロアルキル基は、メトキシトリフルオロエチル、エトキシトリフルオロエチル、メトキシトリフルオロプロピル及びエトキシトリフルオロプロピルを含む。40

## 【0013】

「アルキル」という用語は、1から12個の炭素原子の、一価の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。特定の実施態様では、アルキルは、1から7個の炭素原子を有し、より特定の実施態様では、1から4個の炭素原子を有する。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル及びsec-ブチル、ペンチルを含む。特定のアルキル基は、メチル、イソプロピル及びイソ-ブチルを含む。

## 【0014】

「アルキルスルホニル」という用語は、式-S(O)<sub>2</sub>-R'（式中、R'は、アルキ

50

ル基である)の基を意味する。アルキルスルホニル基の例は、式 - S (O)<sub>2</sub> - R' (式中、R' は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル又はtert-ブチルである)の基を含む。特定のアルキルスルホニル基は、式 - S (O)<sub>2</sub> - R' (式中、R' は、メチルである)の基を含む。

## 【0015】

「アミノ」という用語は、- NH<sub>2</sub> 基を意味する。

## 【0016】

「アミノスルホニル」という用語は、- S (O)<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> 基を意味する。

## 【0017】

「シアノ」という用語は、- C≡N 基を意味する。

10

## 【0018】

「シアノアルキル」という用語は、アルキル基の1つの水素原子がシアノ基により置き換えられているアルキル基を意味する。例示的なシアノアルキル基は、シアノメチル、シアノエチル及びシアノプロピルを含む。特定のシアノアルキル基は、シアノメチルである。

## 【0019】

「シクロアルコキシ」という用語は、式 - O - R' (式中、R' は、シクロアルキル基である)の基を意味する。シクロアルコキシ基の例は、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシ、シクロヘプチルオキシ及びシクロオクチルオキシを含む。特定のシクロアルコキシ基は、シクロプロポキシである。

20

## 【0020】

「シクロアルコキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がシクロアルコキシ基により置き換えられているアルキル基を意味する。シクロアルコキシアルキル基の例は、シクロプロポキシメチル、シクロプロポキシエチル、シクロブトキシメチル、シクロブトキシエチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロペンチルオキシエチル、シクロヘキシリオキシメチル、シクロヘキシリオキシエチル、シクロヘプチルオキシメチル、シクロヘプチルオキシエチル、シクロオクチルオキシメチル及びシクロオクチルオキシエチルを含む。

## 【0021】

「シクロアルキル」という用語は、3から10個の環炭素原子の、一価の飽和の単環式又は二環式の炭化水素基を意味する。特定の実施態様では、シクロアルキルは、3から8個の環炭素原子の、一価の飽和の単環式炭化水素基を意味する。二環式は、共通する2個の炭素原子を有する、2個の飽和炭素環からなる環系を意味する。単環式シクロアルキルについての例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシリ又はシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルについての例は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル又はビシクロ[2.2.2]オクタニルである。特定の単環式シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル及びシクロヘキシリである。より特定の単環式シクロアルキル基は、シクロプロピルである。

30

## 【0022】

「シクロアルキルアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の少なくとも1つの水素原子がシクロアルキル基により置き換えられているアルコキシ基を意味する。シクロアルキルアルコキシの例は、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシリメトキシ、シクロヘプチルメトキシ及びシクロオクチルメトキシを含む。特定のシクロアルキルアルコキシ基は、シクロプロピルメトキシである。

40

## 【0023】

「シクロアルキルアルコキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がシクロアルキルアルコキシ基により置き換えられているアルキル基を意味する。シクロアルキルアルコキシアルキルの例は、シクロプロピルメトキシメチル、シクロブロピルメトキシエチル、シクロブチルメトキシメチル、シクロブチルメトキシエチル、シクロペンチルメトキシエチル、シクロペンチルメトキシエチル、シクロヘキシリメトキシ

50

メチル、シクロヘキシルメトキシエチル、シクロヘプチルメトキシメチル、シクロヘプチルメトキシエチル、シクロオクチルメトキシメチル及びシクロオクチルメトキシエチルを含む。

#### 【0024】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がシクロアルキル基により置き換えられているアルキル基を意味する。シクロアルキルアルキルの例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルプロピル、2-シクロプロピルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルメチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルエチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルメチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルエチル、アダマンタニルメチル及びアダマンタニルエチルを含む。シクロアルキルアルキルの特定例は、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルメチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルエチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルメチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルエチル、アダマンタニルメチル及びアダマンタニルエチルである。シクロアルキルアルキルの異なる特定例は、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、ビシクロ[4.1.0]ヘプタニルメチル、ビシクロ[2.2.2]オクタニルメチル、アダマンタニルメチル及びアダマンタニルエチルである。

10

#### 【0025】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の少なくとも1つの水素原子が同じか又は異なるハロゲン原子により置き換えられているアルコキシ基を意味する。「ペルハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の全ての水素原子が同じか又は異なるハロゲン原子により置き換えられているアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシの例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルエトキシ、トリフルオロジメチルエトキシ及びペンタフルオロエトキシを含む。特定のハロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシ及びトリフルオロエトキシである。

20

#### 【0026】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子が同じか又は異なるハロゲン原子により置き換えられているアルキル基を意味する。「ペルハロアルキル」という用語は、アルキル基の全ての水素原子が同じか又は異なるハロゲン原子により置き換えられているアルキル基を意味する。ハロアルキルの例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチルエチル及びペンタフルオロエチルを含む。特定のハロアルキル基は、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

30

#### 【0027】

「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、本明細書において互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。特定のハロゲンは、クロロ及びフルオロである。より特定のハロゲンは、クロロである。

#### 【0028】

40

「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を意味する。

#### 【0029】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がヒドロキシ基により置き換えられているアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキルの例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシ-1-メチル-エチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルプロピル及びジヒドロキシプロピルを含む。特定例は、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルである。

#### 【0030】

「ヒドロキシハロアルキル」という用語は、ハロアルキル基の少なくとも1つの水素原子がヒドロキシ基により置き換えられているハロアルキル基を意味する。例示的なヒドロ

50

キシハロアルキル基は、ヒドロキシトリフルオロエチル及びヒドロキシトリフルオロプロピルを含む。特定のヒドロキシハロアルキル基は、ヒドロキシトリフルオロエチルを含む。

【0031】

「フェノキシ」という用語は、式-O-R'（式中、R'は、フェニルである）の基を意味する。

【0032】

「フェノキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がフェノキシ基により置き換えられているアルキル基を意味する。例示的なフェノキシアルキル基は、フェノキシメチル、フェノキシエチル及びフェノキシプロピルを含む。特定のフェノキシアルキル基は、フェノキシメチルである。10

【0033】

「フェニルアルケニル」という用語は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子がフェニルにより置き換えられているアルケニル基を意味する。特定のフェニルアルケニル基は、フェニルエテニルである。

【0034】

「フェニルアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の少なくとも1つの水素原子がフェニル基により置き換えられているアルコキシ基を意味する。フェニルアルコキシの例は、フェニルメトキシ及びフェニルエトキシを含む。特定のフェニルアルコキシ基は、フェニルメトキシである。20

【0035】

「フェニルアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がフェニルにより置き換えられているアルキル基を意味する。特定のフェニルアルキル基は、ベンジル、フェネチル及びフェニルプロピルである。より特定のフェニルアルキル基は、ベンジル及びフェネチルである。更なる特定のフェニルアルキル基は、ベンジルである。

【0036】

「フェニルアルキニル」という用語は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子がフェニルにより置き換えられているアルキニル基を意味する。特定のフェニルアルキニル基は、フェニルエチニルである。

【0037】

「フェニルシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基の少なくとも1つの水素原子がフェニルにより置き換えられているシクロアルキル基を意味する。特定のフェニルシクロアルキル基は、フェニルシクロプロピルである。30

【0038】

「ピリダジニルアルケニル」という用語は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子がピリダジニルにより置き換えられているアルケニル基を意味する。特定のピリダジニルアルケニル基は、ピリダジニルエテニルである。

【0039】

「ピリダジニルアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がピリダジニルにより置き換えられているアルキル基を意味する。特定のピリダジニルアルキル基は、ピリダジニルメチル、ピリダジニルエチル及びピリダジニルプロピルである。より特定のピリダジニルアルキル基は、ピリダジニルエチルである。40

【0040】

「ピリダジニルアルキニル」という用語は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子がピリダジニルにより置き換えられているアルキニル基を意味する。特定のピリダジニルアルキニル基は、ピリダジニルエチニルである。

【0041】

「ピリジノニルアルケニル」という用語は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子がピリジノニルにより置き換えられているアルケニル基を意味する。特定のピリジノニルアルケニル基は、ピリジノニルエテニルである。50

## 【0042】

「ピリジノニルアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がピリジノニルにより置き換えられているアルキル基を意味する。特定のピリジノニルアルキル基は、ピリジノニルメチル、ピリジノニルエチル及びピリジノニルプロピルである。より特定のピリジノニルアルキル基は、ピリジノニルエチルである。

## 【0043】

「ピリジノニルアルキニル」という用語は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子がピリジノニルにより置き換えられているアルキニル基を意味する。特定のピリジノニルアルキニル基は、ピリジノニルエチニルである。

## 【0044】

「ピリジニルアルケニル」という用語は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子がピリジニルにより置き換えられているアルケニル基を意味する。特定のピリジニルアルケニル基は、ピリジニルエテニルである。

## 【0045】

「ピリジニルアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がピリジニルにより置き換えられているアルキル基を意味する。特定のピリジニルアルキル基は、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル及びピリジニルプロピルである。より特定のピリジニルアルキル基は、ピリジニルエチルである。

## 【0046】

「ピリジニルアルキニル」という用語は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子がピリジニルにより置き換えられているアルキニル基を意味する。特定のピリジニルアルキニル基は、ピリジニルエチニルである。

## 【0047】

「チオフェニルアルケニル」という用語は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子がチオフェニルにより置き換えられているアルケニル基を意味する。特定のチオフェニルアルケニル基は、チオフェニルエテニルである。

## 【0048】

「チオフェニルアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がチオフェニルにより置き換えられているアルキル基を意味する。特定のチオフェニルアルキル基は、チオフェニルメチル、チオフェニルエチル及びチオフェニルプロピルである。より特定のチオフェニルアルキル基は、チオフェニルメチルである。

## 【0049】

「チオフェニルアルキニル」という用語は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子がチオフェニルにより置き換えられているアルキニル基を意味する。特定のチオフェニルアルキニル基は、チオフェニルエチニルである。

## 【0050】

「薬学的に許容し得る塩」という用語は、生物学的又は他の方法で望ましくなくはない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持している、それらの塩を意味する。該塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に、塩酸及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、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、N-アセチルシステイン等と形成される。さらに、これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に付加することにより調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩等を含むがこれらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、一級、二級及び三級アミン、天然の置換されているアミンを含む置換されているアミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、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、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩を含むがこれらに限定されない。式(I)で示される

10

20

30

40

50

化合物の特定の薬学的に許容し得る塩は、ナトリウム及びカリウムの塩である。

【0051】

「薬学的に許容し得るエステル」は、一般式(I)で示される化合物がインビボで親化合物に変換して戻ることができる誘導体を提供するように、官能基で誘導体化されてもよいことを意味する。このような化合物の例は、生理学的に許容することができ、代謝的に不安定なエステル誘導体、例えば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルを含む。さらに、インビボにおいて一般式(I)で示される親化合物を生成することができる代謝的に不安定なエステルと同様に、一般式(I)で示される化合物の任意の生理学的に許容し得る同等物は、本発明の範囲内にある。

10

【0052】

「保護基」(PG)という用語は、合成化学においてそれに従来から関連する意味において、化学反応を別の非保護反応性部位において選択的に行うことができるように、多官能化合物中の反応性部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は、適切な時点で除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)及びベンジル(Bn)基である。更なる特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)及びフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基である。より特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基である。

20

【0053】

略語uMは、マイクロモル濃度を意味し、記号μMに相当する。

【0054】

略語uLは、マイクロリットルを意味し、記号μLに相当する。

【0055】

略語ugは、マイクログラムを意味し、記号μgに相当する。

【0056】

式(I)で示される化合物は、幾つかの不斉中心を含有することができ、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体等、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

30

【0057】

カーン-インゴルド-ブレローグ順位側に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置のものであることができる。

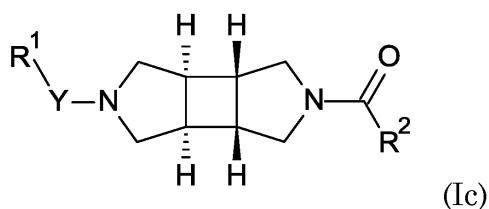
【0058】

また、本発明の実施態様は、本明細書に記載された式(I)で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩又はエステル、特に、本明細書に記載された式(I)で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩、とりわけ、本明細書に記載された式(I)で示される化合物である。

【0059】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)で示される化合物であり、該化合物は式(Ic)：

【化3】



40

50

で示される。

【0060】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I)（式中、R<sup>1</sup>は、置換されているキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換されている9H-カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリジニル、置換されているピリジノニル、置換されているテトラリニル又は置換されているテトラリノニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換されているイソキノリニル、置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換されている9H-カルバゾリル、置換されているクロマニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているオキサゾリル、置換されているフェニル、置換されているフェニルアルキル、置換されているフェノキシアルキル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル、置換されているピリダジニル、置換されているピリジニル、置換されているピリジノニル、置換されているテトラリニル及び置換されているテトラリノニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>により置換されている）で示される化合物である。  
。

【0061】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)（式中、R<sup>1</sup>は、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル又は置換されているピリジニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル、置換されているフェニルアルコキシ、置換されているフェニルアルケニル及び置換されているピリジニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>により置換されている）で示される化合物である。

【0062】

本発明の更なる実施態様は、本明細書に記載された式(I)（式中、R<sup>1</sup>は、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル又は置換されているピリジニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル及び置換されているピリジニルは、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>により置換されている）で示される化合物である。

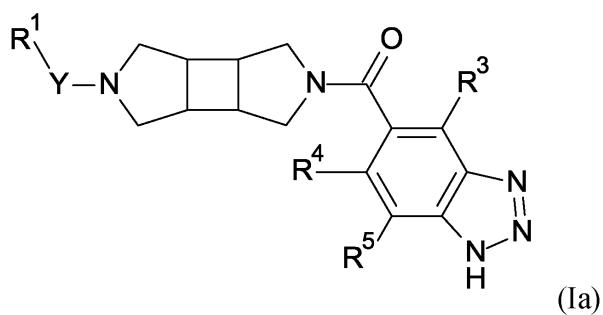
【0063】

本発明は、本明細書に記載された式(I)（式中、R<sup>2</sup>は、環系A及びCから選択される）で示される化合物にも関する。

【0064】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)（式中、R<sup>2</sup>は、環系Aである）で示される化合物であり、式(Ia)：

【化4】



10

で示される化合物である。

【0065】

また、本発明の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、Yは、-C(O)-である)で示される化合物である。

【0066】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R³、R⁴及びR⁵は、H及びハロゲンから独立して選択される)で示される化合物である。

【0067】

本発明の更なる実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R³、R⁴及びR⁵は、Hである)で示される化合物である。 20

【0068】

本発明は、本明細書に記載された式(I)(式中、R⁶は、H、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、フェニル、フェニルアルコキシ又は1から3個のハロゲンにより置換されているフェニルである)で示される化合物にも関する。

【0069】

本発明の更なる実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R⁶は、アルコキシ、ハロアルコキシ又はアルコキシアルコキシである)で示される化合物である。 30

【0070】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R⁷は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルスルホニル、フラニル又はテトラヒドロピラニルである)で示される化合物である。

【0071】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R⁷は、H又はハロゲンである)で示される化合物である。

【0072】

また、本発明の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R⁸は、H又はアルキルである)で示される化合物である。 40

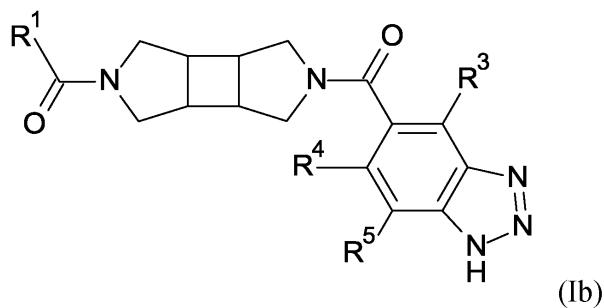
【0073】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R⁸は、Hである)の化合物である。

【0074】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、R¹は、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル又は置換されているピリジニルであり、ここで、置換されているキノリニル、置換されているインドリル、置換されているナフチル及び置換されているピリジニルは、R⁶、R⁷及びR⁸により置換されており、Yは、-C(O)-であり、R²は、環系Aである)で示される化合物であり、式(Ib)： 50

## 【化5】



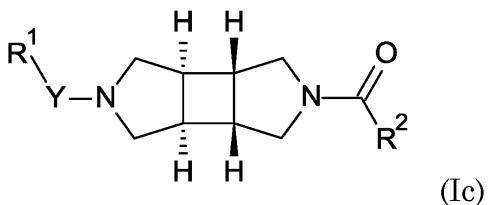
10

で示される化合物である。

## 【0075】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)で示される化合物であり、ここで、該化合物は、式(Ic)：

## 【化6】



20

で示される。

## 【0076】

本明細書に記載された式(I)で示される化合物の特定例は、

[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - クロロ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン；

30

1 - [ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - プロパン - 1 - オン；

[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン；

(E) - 1 - [ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - プロペノン；

[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - ブロモ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン；

40

[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン；

(E) - 1 - [ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - ((R) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c ; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - プロペノン；

6 - [ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 -

50

カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2  
 - カルボニル] - ナフタレン - 2 - カルボニトリル;  
 1 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 -  
 カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2  
 - イル] - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ) - エタノン;  
 1 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 -  
 カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2  
 - イル] - 2 - ( 2 - イソプロピル - フェノキシ) - エタノン;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン; 10  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 6 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ナフタレン - 2 - イル - メタノン;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 6 - メチル - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン; 20  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 7 - メチル - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 6 - フェニル - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン;  
 ( 6 - プロモ - ナフタレン - 2 - イル) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5  
 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニ  
 ル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル]  
 - メタノン; 30  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 4 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - メタノン;  
 ( 4 ' - クロロ - ビフェニル - 4 - イル) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) -  
 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボ  
 ニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル]  
 - メタノン;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒド  
 ロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2  
 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - イ  
 ンドール - 2 - イル) - メタノン; 40  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒド  
 ロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2  
 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 6 - トリフルオロメトキシ - 1 H - イ  
 ンドール - 2 - イル) - メタノン;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 ル] - ( 3 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - メタノン;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カル  
 ボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ 50

ル] - ( 1 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - シクロプロピルメトキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 10 2 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - メトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル ] - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - メチル - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 20 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 30 { 2 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - インドール - 1 - イル } - アセトニトリル ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - イソブチル - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
 40 50

ル] - キノリン - 2 - イル - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - イソキノリン - 3 - イル - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;

3 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ナフタレン - 1 - オン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - クロマン - 2 - イル - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - メタノン ;

( 4 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 6 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - メトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - メチル - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ナフタレン - 2 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 7 - フェニル - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - エトキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - ベンジルオキシ - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;

10

20

30

40

50

[ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 1 - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 1 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - イソキノリン - 3 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - シクロプロピルメトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - メタノン ;

( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - イソキノリン - 3 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;

4 - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - ベンゼンスルホニアミド ;

[ 6 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピリジン - 3 - イル ] - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

( 1 - シクロプロピルメトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イル ) - メタノン ;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル] - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - キノリン - 2 - イル ] - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - シクロプロビルメトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピリジン - 2 - イル ] - メタノン ;  
 [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - エトキシ - イソキノリン - 3 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 - エチル - 4 - イソプロポキシ - 1 H - インドール - 6 - イル ) - メタノン ;  
 6 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 1 - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 7 - クロロ - 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 ( 7 - クロロ - 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - イソプロポキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン ;  
 ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 7 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン ;  
 ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 6 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - エトキシ - 1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - メタノン ;  
 [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - [ 1 - エチル - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] - メタノン ;  
 5 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボニル ] - ピリジン - 2 - スルホン酸アミド ;  
 ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - キノリン - 2 - カルボニル ] - オ  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

クタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 4 - エトキシ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル ) - 1 H - インドール - 6 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 5 - クロロ - 4 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 5 - シクロプロピル - 6 - シクロプロピルメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 3 , 4 - ジメチル - フェニル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 ' - クロロ - ピフェニル - 3 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 7 - メトキシ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - 6 - トリフルオロメチル - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン；

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 - エトキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 6 - シクロプロピルメトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 5 - シクロプロピル - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 6 - シクロプロピル - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリダジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - 4 - エトキシ - キノリン - 2 - イル ) - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 50

5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノン;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) -  
5 - [ 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オ  
クタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル } - メタノ  
ン;

[ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 6 - シクロプロピルメトキシ - ピリダジン - 3 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 3 , 4 - ジメチル - フェニル ) - メタノン；

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) -  
 5 - [ 5 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジ  
 ン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] デピロ  
 ニル - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) -  
 5 - [ 5 - シクロプロピル - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン -  
 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール  
 - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) -  
5 - [ 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジ  
ン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] デピロ  
ニル - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 5 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ; 1ジピロ二ル - 2 - イル } - メタノン;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - [ 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 2 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] - ジピロ - 2 - イル } - メタノン ;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 5 - フラン - 2 - イル - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カルボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロ - ル - 2 - イル } - メタノン :

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) -  
5 - [ 5 - クロロ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ピリジン - 3 - カル  
ボニル ] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - イ  
ル } - メタノン :

[ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4 - エトキシ - キノリン - 2 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル ) - メタノン :

{ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 } - [ 5 - メタンスルホニル - 6 - ( 2 , 2

, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル} - フェニル - メタノン;

( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルエステル;

( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボン酸 3 , 5 - ジクロロ - ベンジルエステル;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - スルホニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - メタノン; 10

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 6 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - メタノン;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン;

及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される。

#### 【0077】

20

本明細書に記載された式(I)で示される化合物の更なる特定例は、

( E ) - 1 - [ ( 3 a S , 3 b R , 6 a S , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - プロペノン;

( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - イル) - [ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( ( R ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - メタノン;

4 - [ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 4 - イソプロポキシ - ナフタレン - 2 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボニル] - ベンゼンスルホンアミド; 30

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - ( 4 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - メタノン;

[ ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル] - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ) - キノリン - 2 - イル] - メタノン;

( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - { ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - [ 5 - ブロモ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 3 - カルボニル] - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル} - メタノン; 40

( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルエステル;

及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される。

#### 【0078】

本明細書に記載された式(I)で示される化合物を製造するための方法は、本発明の目的である。

#### 【0079】

本発明の式(I)で示される化合物の調製は、連続的又は収束的な合成経路において行

50

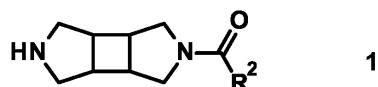
うことができる。本発明の合成を、下記の一般スキームに示す。反応及び得られた生成物の精製を行うのに必要とされる技術は、当業者に公知である。エナンチオマー又はジアステレオ異性体の混合物が反応中に生成される場合、これらのエナンチオマー又はジアステレオ異性体は、本明細書に記載された方法又は当業者に公知の方法、例えば、(キラル)クロマトグラフィー又は結晶化により分離することができる。下記説明の方法に使用される置換基及び指数は、本明細書において定められた意味を有する。

## 【0080】

一般式(I)で示される化合物は、アミン前駆体1：

## 【化7】

10



及び適切な試薬から、当技術分野において周知の方法を使用して合成することができる。

## 【0081】

例え、アミン1を、式R<sup>1</sup>-O-C(O)-Cl(2)(R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示される適切なクロロホルマートエステル、又は、式(3A、R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示されるイミダゾール-1-カルボキシラートエステル、又は、式(3B、R<sup>1</sup>=フェニルアルキル)で示されるスクシンイミジルカルボナート誘導体と反応させて、式(I)(式中、R<sup>1</sup>は、置換されているフェニルアルコキシである)で示される化合物をもたらす。

20

## 【化8】



## 【0082】

この反応を、適切な溶媒、例え、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、水又はそれらの混合物中で、塩基、例え、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムの存在又は非存在下において、0°と該溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で行う。

30

## 【0083】

クロロホルマートエステル2は、市販されており、又は、式R<sup>1</sup>-OH(R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示される対応するアルコールから、ホスゲンもしくはホスゲン同等物(例え、ジホスゲン、トリホスゲン)との反応により、文献に記載されているように合成することができる。

40

## 【0084】

イミダゾール-1-カルボキシラートエステル3Aを、式R<sup>1</sup>-OH(R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示される対応するアルコールから、1,1'-カルボニルジイミダゾールとの反応により合成する。該反応を、溶媒、例え、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はアセトニトリル中において、室温で行う。イミダゾール-1-カルボキシラートエステル3Aを、典型的には単離せず、先に記載したアミン1と直接反応させる。

## 【0085】

スクシンイミジルカルボナート誘導体3Bを、式R<sup>1</sup>-OH(R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示される対応するアルコールから、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナートとの反応により合成する。該反応を、溶媒、例え、ジクロロメタン、テトラ

50

ヒドロフラン又はアセトニトリル中で、場合により、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下において室温で行う。スクシンイミジルカルボナート誘導体 3B を、典型的には単離せず、先に記載したアミン 1 と直接反応させる。

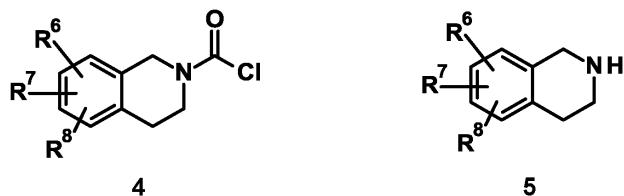
【 0 0 8 6 】

式 R<sup>1</sup>-OHのアルコールは、市販されており、又は、本明細書に記載された方法もしくは当技術分野において公知の方法により製造することができる。

【 0 0 8 7 】

あるいは、アミン 1 を、適切な N - (クロロカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 4 と反応させて、式( I ) (式中、R<sup>1</sup> は、置換されている 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルである) で示される化合物をもたらす。

【化 9】



[ 0 0 8 8 ]

N - ( クロロカルボニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ( 4 ) を、対応する 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン 5 から、ホスゲン又はホスゲン同等物との反応により、本明細書又は文献に記載されているように合成する。

[ 0 0 8 9 ]

あるいは、アミン 1 を、式 R<sup>1</sup> - COOH (6) で示される適切なカルボン酸と反応させて、式 (I) で示される化合物をもたらす。該反応を、カップリング剤、例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、N, N' - ジシクロヘキシリカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル - カルボジイミド塩酸塩、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスファート、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスファート又はブロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファートの存在下において、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン及びそれらの混合物中で、- 40 と 80 との間の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4 - メチルモルホリン及び / 又は 4 - (ジメチルアミノ) ピリジンの存在又は非存在下において行う。

【 0 0 9 0 】

アミン 1 を、適切なアシリ化試薬、例えば、式 R<sup>1</sup> - COCl (7) で示される塩化アシリと反応させて、式 (I) で示される化合物をもたらすこともできる。該反応を、溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又は N, N - ジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば、トリエチルアミン又は 4 - メチルモルホリンの存在下において、0 と 80 との間の温度で行う。

【 0 0 9 1 】

カルボン酸(6)及びハロゲン化アシリル(7)は、市販されており、又は、本明細書もしくは文献に記載されているように調製することができる。

【 0 0 9 2 】

あるいは、アミン 1 を、式  $R^1 - SO_2Cl$  (8) で示される適切な塩化スルホニルと反応させて、式 (I) (式中、Y は、 $-S(O_2)-$  である) で示される化合物をもたらす。該反応を、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、水又はそれらの混合物中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムの存在下において、0 と該溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で行う

。

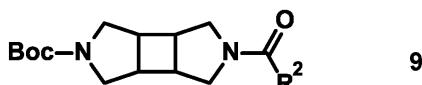
## 【0093】

塩化スルホニル(8)は、市販されており、又は、本明細書もしくは文献に記載されているように合成することができる。

## 【0094】

一般式1で示されるアミンを、tert-ブチルカルバマート前駆体9から合成する。

## 【化10】



10

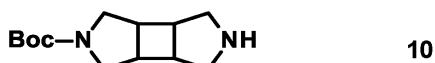
## 【0095】

9の脱保護を、適切な酸、例えば、塩酸又はトリフルオロ酢酸の存在下において、溶媒、例えば、水、2-プロパノール、ジクロロメタン又は1,4-ジオキサン中で、0と30との間の温度で行って、アミン1をもたらすことができる。

## 【0096】

適切な試薬との反応により、当技術分野において公知の方法を使用して、アミド9をアミン10から製造することができる。

## 【化11】



20

## 【0097】

例えば、アミン10を、式R<sup>2</sup>-COOH(11)で示される適切なカルボン酸と反応させて、式9で示される化合物をもたらす。該反応を、カップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート又はプロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファートの存在下において、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン及びそれらの混合物中で、-40と80との間の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン及び/又は4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在又は非存在下において行う。

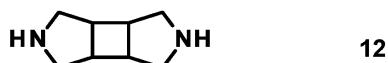
30

## 【0098】

適切な試薬、例えば、ジ-tert-ブチルジカルボナートを使用して、Boc-保護アミン10を、ジアミン12から生成することができる。該反応を、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又はテトラヒドロフラン中において、0と30との間の温度で行う。

40

## 【化12】

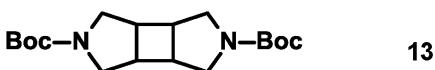


## 【0099】

あるいは、10を、二工程シーケンスにおいて、12から製造することができる。第1工程では、12を、過剰のジ-tert-ブチルジカルボナートと反応させて、ジ保護中間体13をもたらす。ジカルバマート13を、適切な条件下、例えば、塩酸により、溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、2-プロパノール又はそれらの混合物中でモノ脱保護して、塩酸塩として10をもたらす。

50

## 【化13】



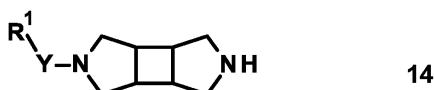
## 【0100】

当技術分野において公知の方法を使用して、一般式1で示されるアミンを、適切な試薬との反応により、ジアミン12から合成することもできる。例えば、ジアミン12を、式R<sup>2</sup>-COOH(11)の適切なカルボン酸と反応させて、式1で示される化合物をもたらす。該反応を、カップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩、O-(ベンゾトリニアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート、O-(7-アザベンゾトリニアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート又はプロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファートの存在下において、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン及びそれらの混合物中で、-40と80との間の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン及び/又は4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在又は非存在下において行う。

## 【0101】

当技術分野において公知の方法を使用して、式(I)で示される化合物を、一般式14で示されるアミン前駆体から、適切な試薬との反応により生成することもできる。

## 【化14】



## 【0102】

例えば、アミン14を、式R<sup>2</sup>-COOH(11)で示される適切なカルボン酸と反応させて、式(I)で示される化合物をもたらす。該反応を、カップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩、O-(ベンゾトリニアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート、O-(7-アザベンゾトリニアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート又はプロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファートの存在下において、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン及びそれらの混合物中で、-40と80との間の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン及び/又は4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在又は非存在下において行う。

## 【0103】

当技術分野において公知の方法及び試薬を使用して、アミン14を、ジアミン12から合成することができる。

## 【0104】

例えば、ジアミン12を、式R<sup>1</sup>-O-C(O)-Cl(2)(R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示される適切なクロロホルマートエステル、又は、式(3A、R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示されるイミダゾール-1-カルボキシラートエステル、又は、式(3B、R<sup>1</sup>=フェニルアルキル)で示されるスクシンイミジルカルボナート誘導体と反応させて、式14(式中、R<sup>1</sup>は、置換されているフェニルアルコキシである)で示される化合物をもたらす。該反応を、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、水

又はそれらの混合物中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムの存在又は非存在下において、0と該溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で行う。

#### 【0105】

あるいは、ジアミン12を、適切なN-(クロロカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン4と反応させて、式14(式中、R<sup>1</sup>は、置換されている1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルである)で示される化合物をもたらす。

#### 【0106】

あるいは、ジアミン12を、式R<sup>1</sup>-COOH(6)で示される適切なカルボン酸と反応させて、式14で示される化合物をもたらす。該反応を、カップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート又はブロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロ-ホスファートの存在下において、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン及びそれらの混合物中で、-40と80との間の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン及び/又は4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在又は非存在下において行う。

#### 【0107】

ジアミン12を、適切なアシリ化試薬、例えば、式R<sup>1</sup>-COCl(7)で示される塩化アシリルと反応させて、式14で示される化合物をもたらすこともできる。該反応を、溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば、トリエチルアミン又は4-メチルモルホリンの存在下において、0と80との間の温度で行う。

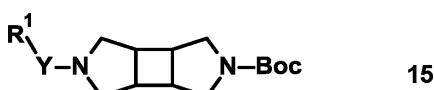
#### 【0108】

あるいは、ジアミン12を、式R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>Cl(8)で示される適切な塩化スルホニルと反応させて、式14(式中、Yは、-S(O<sub>2</sub>)-である)で示される化合物をもたらす。該反応を、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、水又はそれらの混合物中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムの存在下において、0と該溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で行う。

#### 【0109】

あるいは、アミン14を、式15で示されるそのtert-ブチルカルバマート誘導体から、カルバマート脱保護により合成することができる。該脱保護を、適切な酸、例えば、塩酸又はトリフルオロ酢酸の存在下において、溶媒、例えば、水、2-プロパノール、ジクロロメタン又は1,4-ジオキサン中で、0と30との間の温度で行うことができる。

#### 【化15】



15

#### 【0110】

当技術分野において公知の方法を使用して、適切な試薬との反応により、中間体15を、アミン10から生成することができる。

#### 【0111】

例えば、アミン10を、式R<sup>1</sup>-O-C(O)-Cl(2)(R<sup>1</sup>=置換されているフェニルアルキル)で示される適切なクロロホルマートエステル、又は、式(3A、R<sup>1</sup>=

10

20

30

40

50

置換されているフェニルアルキル)で示されるイミダゾール-1-カルボキシラートエステル、又は、式(3B、R<sup>1</sup>=フェニルアルキル)のスクシンイミジルカルボナート誘導体と反応させて、式15(式中、R<sup>1</sup>は、置換されているフェニルアルコキシである)で示される化合物をもたらす。該反応を、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、水又はそれらの混合物中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムの存在又は非存在下において、0と該溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で行う。

#### 【0112】

あるいは、アミン10を、適切なN-(クロロカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン4と反応させて、式15(式中、R<sup>1</sup>は、置換されている1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルである)で示される化合物をもたらす。

#### 【0113】

あるいは、アミン10を、式R<sup>1</sup>-COOH(6)で示される適切なカルボン酸と反応させて、式15で示される化合物をもたらす。該反応を、カップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート又はプロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファートの存在下において、非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン及びそれらの混合物中で、-40と80との間の温度で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン及び/又は4-(ジメチルアミノ)ピリジンの存在又は非存在下において行う。

#### 【0114】

アミン12を、適切なアシリ化試薬、例えば、式R<sup>1</sup>-COCl(7)で示される塩化アシリルと反応させて、式15で示される化合物をもたらすことができる。該反応を、溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば、トリエチルアミン又は4-メチルモルホリンの存在下において、0と80との間の温度で行う。

#### 【0115】

あるいは、アミン10を、式R<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>Cl(8)で示される適切な塩化スルホニルと反応させて、式15(式中、Yは、-S(O<sub>2</sub>)-である)で示される化合物をもたらす。該反応を、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、水又はそれらの混合物中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムの存在下において、0と該溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で行う。

#### 【0116】

スキーム1で説明されたように、ジアミン12を、N-ベンジルマレイミド(16)から3工程で合成することができる。

スキーム1

10

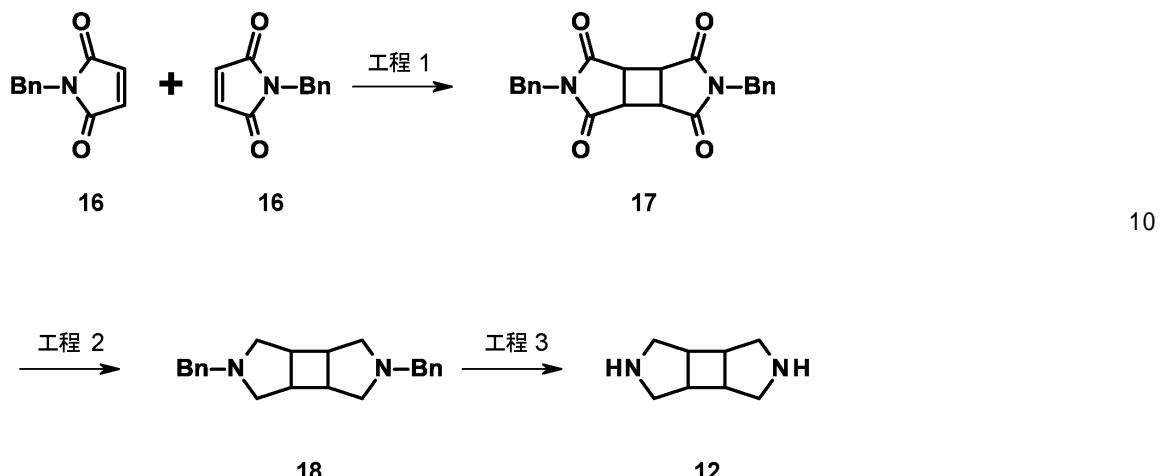
20

30

40

## 【化16】

スキーム1



## 【0117】

工程1、スキーム1では、N-ベンジルマレイミド(16)は、紫外線( $\lambda = 300\text{ nm}$ )による照射により、光二量化を受けて、ジイミド17をもたらす。この反応を、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル又はジクロロメタン中において、-30と+40との間の温度で行う。該反応を、バッチ方式、又はより好ましくは、連続流通反応器のいずれかにおいて行うことができる。二量体生成物を、立体異性体(すなわち、3aS, 3bS, 6aR, 6bR-17及び3aS, 3bR, 6aS, 6bR-17)の混合物として形成することができる。該混合物を、例えば、結晶化により分離することができる。

## 【0118】

工程2、スキーム1では、当技術分野において公知の試薬及び条件を使用して、ジイミド17を、対応するジアミン18に還元させる。該反応を、例えば、水素化リチウムアルミニウムを使用して、溶媒、例えば、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン中において、0と該溶媒の沸点との間の温度で行う。

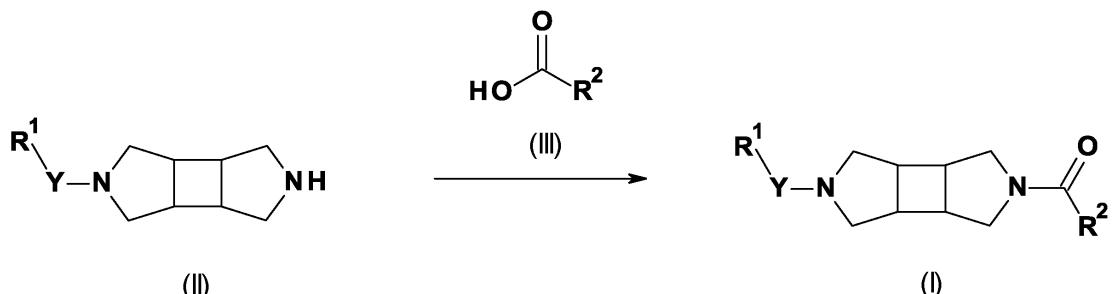
## 【0119】

工程3、スキーム1では、当技術分野において公知の方法及び試薬を使用して、例えば、触媒的水素化により、18のベンジル基を除去して、ジアミン12をもたらす。該反応を、適切な溶媒、例えば、メタノール又はエタノール中で、1barと100barとの間の水素圧において、0と100との間の温度で、適切な触媒、例えば、パラジウム担持活性炭の存在下において行う。

## 【0120】

また、本発明の実施態様は、式(III)で示される化合物の存在下における式(I)で示される化合物の反応：

## 【化17】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A及びYは、上記定義したとおりである)

を含む、上記で定義した式(I)で示される化合物を調製する方法である。

#### 【0121】

特に、カップリング剤、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファートの存在下において、溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば、4-メチルモルホリンの存在下において、-78と還流との間、特に-10と室温との間に含まれる温度で。

#### 【0122】

また、本発明の目的は、治療活性物質として使用するための、本明細書に記載された式(I)で示される化合物である。 10

#### 【0123】

同様に、本発明の目的は、本明細書に記載された式(I)で示される化合物と、治療上不活性な担体とを含む医薬組成物である。

#### 【0124】

本発明のより特定の目的は、線維性疾患、ガン及び眼症状の治療又は予防のための、本明細書に記載された式(I)で示される化合物の使用である。 20

#### 【0125】

本発明の更なる特定の目的は、線維性疾患及び眼症状の治療又は予防のための、本明細書に記載された式(I)で示される化合物の使用である。 20

#### 【0126】

腎臓症状は、末期腎疾患(ESRD)を含む、タンパク尿症を伴う又は伴わない、急性腎臓損傷及び慢性腎疾患を含むがこれらに限定されない。より詳細には、これは、低下したクレアチニクリアランス及び低下した糸球体ろ過速度、微量アルブミン尿症、アルブミン尿症及びタンパク尿症、著しい細胞過形成を伴う又は伴わない網状メサンギウム基質の膨張を伴う糸球体硬化症(特に、糖尿病性腎症及びアミロイド症)、糸球体毛細血管の局所性血栓症(特に、血栓性微少血管症)、全節フィブリノイド壊死(global fibrinoid necrosis)、虚血性病変、悪性腎硬化症(例えば、虚血性退縮、減少した腎血流及び腎臓動脈症)、糸球体腎炎の実体におけるような毛細血管内(内皮及び糸球体間質)及び/又は毛細血管外細胞(半月体)の膨潤及び増殖、局所分節性糸球体硬化症、IgA腎症、血管炎/全身性疾患ならびに急性及び慢性の腎臓移植拒絶を含む。 30

#### 【0127】

肝臓症状は、肝硬変、肝臓うっ血、搔痒症を含む胆汁うっ滞性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎ならびに急性及び慢性の肝臓移植拒絶を含むがこれらに限定されない。

#### 【0128】

炎症症状は、関節炎、骨関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、異常な排出障害等ならびに特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)又は慢性気管支喘息などの炎症性気道疾患を含むがこれらに限定されない。

#### 【0129】

呼吸器系の更なる症状は、医原性薬物誘発線維症、職業及び/又は環境誘発線維症、全身性疾患及び血管炎、肉芽腫性疾患(サルコイドーシス、過敏性肺炎)、膠原病性血管疾患、肺胞蛋白症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ管平滑筋腫症、遺伝性疾患(ヘルマンスキー-パドラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積障害、家族性間質性肺疾患)、放射線誘発線維症、珪肺症、アスペスト誘発肺線維症又は急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を含む、種々の病因の他のびまん性実質性肺疾患を含むがこれらに限定されない。 40

#### 【0130】

神経系の症状は、神経障害性疼痛、統合失調症、神経炎症(例えば、アストログリア増殖症)、末梢性及び/又は自律神経(糖尿病性)神経症等を含むがこれらに限定されない。 50

## 【0131】

血管症状は、アテローム性動脈硬化、血栓性血管疾患ならびに血栓性微小血管症、増殖性動脈症（例えば、粘液性細胞外マトリックスにより囲まれた血管内膜平滑筋細胞（myointimal cell）の膨潤及び結節性肥厚）、アテローム性動脈硬化、減少した血管コンプライアンス（例えば、硬化度、減少した心室コンプライアンス及び減少した血管コンプライアンス）、内皮機能不全等を含むがこれらに限定されない。

## 【0132】

心血管症状は、急性冠動脈症候群、冠動脈心疾患、心筋梗塞、動脈及び肺高血圧、心不整脈、例えば、心房細動、卒中及び他の血管損傷を含むがこれらに限定されない。

## 【0133】

10

線維性疾患は、心筋及び脈管線維症、腎線維症、肝線維症、肺線維症、皮膚線維症、強皮症及び被包性腹膜炎を含むがこれらに限定されない。特定の線維性疾患は、特発性肺線維症である。

## 【0134】

特定の実施態様では、式（I）で示される化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、臓器又は皮膚の線維症の治療又は予防に使用することができる。

## 【0135】

別の実施態様では、線維性疾患は、腎臓尿細管間質性線維症又は糸球体硬化症である。

## 【0136】

20

別の実施態様では、線維性疾患は、非アルコール性脂肪肝、肝線維症又は肝硬変である。

## 【0137】

別の実施態様では、線維性疾患は、特発性肺線維症である。

## 【0138】

ガン及びガン転移は、乳ガン、卵巣ガン、肺ガン、前立腺ガン、中皮腫、神経膠腫、肝ガン、胃腸ガンならびにそれらの進行及び転移攻撃性を含むがこれらに限定されない。

## 【0139】

眼症状は、増殖性及び非増殖性（糖尿病性）網膜症、萎縮型及び滲出型の加齢黄斑変性（AMD）、（糖尿病性）黄斑浮腫、中心動脈／静脈閉塞、外傷性損傷、緑内障等を含むがこれらに限定されない。特定の眼症状は、緑内障である。

30

## 【0140】

代謝症状は、肥満及び糖尿病を含むがこれらに限定されない。

## 【0141】

別の実施態様では、式（I）で示される化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、胆汁うっ滯性又は非胆汁うっ滯性の慢性搔痒症の治療又は予防に使用することができる。

## 【0142】

本発明は、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滯性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用にも関する。

40

## 【0143】

本発明は、特に、線維性疾患、ガン及び眼症状の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用にも関する。

## 【0144】

本発明は、とりわけ、線維性疾患及び眼症状の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用にも関する。

## 【0145】

本発明の別の実施態様は、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滯性及び他

50

の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物である。

【0146】

本発明の別の特定の実施態様は、線維性疾患、ガン及び眼症状の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物である。

【0147】

本発明の別により特定の実施態様は、線維性疾患及び眼症状の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物である。

【0148】

本発明は、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防用の医薬の製造のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用にも関する。 10

【0149】

本発明は、特に、線維性疾患、ガン及び眼症状の治療又は予防用の医薬の製造のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用にも関する。

【0150】

本発明は、さらに特に、線維性疾患及び眼症状の治療又は予防用の医薬の製造のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用にも関する。

【0151】

また、本発明の目的は、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載された式（I）で示される化合物を投与することを含む、方法である。 20

【0152】

また、本発明の特定の目的は、線維性疾患、ガン及び眼症状の治療又は予防のため方法であって、有効量の本明細書に記載された式（I）で示される化合物を投与することを含む、方法である。

【0153】

また、本発明のより特定の目的は、線維性疾患及び眼症状の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載された式（I）で示される化合物を投与することを含む、方法である。 30

【0154】

特定の実施態様では、腎臓症状は、急性腎臓損傷、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、急性腎臓移植拒絶及び慢性同種移植腎症からなる群より選択される。

【0155】

別の特定の実施態様では、腎臓症状は、急性腎臓損傷である。

【0156】

別の特定の実施態様では、腎臓症状は、慢性腎疾患である。 40

【0157】

更なる特定の実施態様では、腎臓症状は、糖尿病性腎症である。

【0158】

別の特定の実施態様では、腎臓症状は、急性腎臓移植拒絶である。

【0159】

別の特定の実施態様では、腎臓症状は、慢性同種移植腎症である。

【0160】

特定の実施態様では、肝臓症状は、急性及び慢性の肝臓移植拒絶である。

【0161】

特定の実施態様では、炎症症状は、関節炎である。 50

## 【0162】

特定の実施態様では、神経系の症状は、神経障害性疼痛である。

## 【0163】

別の実施態様では、線維性疾患は、被包性腹膜炎である。

## 【0164】

別の実施態様では、線維性疾患は、特発性肺線維症である。

## 【0165】

別の実施態様では、線維性疾患は、非アルコール性脂肪肝、肝線維症又は肝硬変である。

## 【0166】

また、本発明の実施態様は、記載された方法の何れか1つに従って製造された、本明細書に記載された式(I)で示される化合物である。 10

## 【0167】

## アッセイ手法

## HISタグを含む及び含まないヒトの全長ATXの生成

オートタキシン(ATX-ENPP2)のクローニング：市販のヒト造血細胞のトータルRNAから、cDNAを調製し、オーバーラップPCRにおけるテンプレートとして使用して、3'-6×Hisタグを含む又は含まない、全長ヒトENPP2 ORFを生成した。これらの全長インサートを、pcDNA3.1V5-His TOPO(Invitrogen)ベクター内にクローン化した。複数の単一クローンのDNA配列を検証した。正しい全長クローンからのDNAを使用して、タンパク質発現の検証のためにHek293細胞にトランスフェクトした。付加的なC-末端の6×Hisタグを含む又は含まない、コードされたENPP2の配列を、スイスプロットエントリQ13822に合わせる。 20

## 【0168】

ATX発酵：組換えタンパク質を、20Lの制御攪拌タンクバイオリアクタ(Sartorius)中での大規模一過性トランスフェクションにより生成した。細胞増殖及びトランスフェクション中に、温度、攪拌速度、pH及び溶存酸素濃度を、37、120rpm、7.1及び30%DOにそれぞれ維持した。Freestyle 293-F細胞(Invitrogen)を、Freestyle 293培地(Invitrogen)中、懸濁状態で培養し、錯化剤としてX-tremeGENE Ro-1539(市販品、Roche Diagnostics)を使用して、およそ1~1.5×10<sup>6</sup>個細胞/mLに、上記プラスミドDNAをトランスフェクトした。細胞に、濃縮栄養液(J Immunol Methods 194(1996), 19, 1-199 (page 193))を供給し、トランスフェクションの72時間後、酪酸ナトリウム(2mM)により誘導し、トランスフェクションの96時間後に収集した。発現を、ウェスタンプロット、酵素アッセイ及び/又は分析的IMACクロマトグラフィーにより分析した。フロースルーホテ交換器中で細胞懸濁液を4℃に冷却した後、細胞分離及び上清の無菌ろ過を、Zeta Plus 60M02 E16(Cuno)及びSartopore 2 XLG(Sartorius)フィルタユニットによるろ過により行った。上清を、精製前に4℃で保存した。 30

## 【0169】

ATX精製：20リットルの培養上清を、0.02%の最終濃度にBrij 35を加えること、及び、1M HClを使用してpHを7.0に調整することにより、限外ろ過用に馴化させた。ついでまず、該上清を、0.2μmのUltran-Pilot Open Channel PESフィルタ(Whatman)によりマイクロろ過し、その後、30kDa MWCOを取り付けたUltran-Pilot Screen Channel PESフィルタ(Whatman)により、1リットルに濃縮した。IMACクロマトグラフィーの前に、NiSO<sub>4</sub>を、1mMの最終濃度に加えた。ついで、きれいになった上清を、50mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.0、0.5M NaCl、10%グリセロール、0.3%CHAPS、0.02%NaN<sub>3</sub>に予め平衡化したHisTrapカラム(GE Healthcare)にアプライした。該カラムを、20mM、40mM及び50mMイミダゾールをそれぞれ含有する同じバッファーで段階的に洗浄した。続けて、カラムの15倍容量において、0.5Mイミダゾールへの直線勾配を使用して、タンパク質を溶出した。ATX含有画分をプールし、30kDa PESフィルタメンプランを備えたAmiconセルを使用して濃縮した 40

。 2 0 mM B I C I N E pH 8 . 5 、 0 . 1 5 M N a C l 、 1 0 % グリセロール、 0 . 3 % C H A P S 、 0 . 0 2 % N a N<sub>3</sub> 中での Superdex S-200 分取グレード (XK 26/1 00) (GE Healthcare) におけるサイズ排除クロマトグラフィーにより、タンパク質をさらに精製した。精製後のタンパク質の最終収率は、培養上清 1 リットル当たり A T X 5 ~ 1 0 mg であった。タンパク質を、 - 8 0 ° で保存した。

#### 【 0 1 7 0 】

##### ヒト A T X 酵素阻害アッセイ

特異的に標識された基質類似体 (M R 1 2 1 基質) を使用する蛍光消光アッセイにより、A T X 阻害を測定した。この M R 1 2 1 基質を得るために、B O C 及び T B S 保護 6 - アミノ - ヘキサン酸 (R) - 3 - ( { 2 - [ 3 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - アミノ - エトキシ ) - エトキシ ] - エトキシ } - エトキシ ) - プロピオニルアミノ ] - エトキシ } - ヒドロキシ - ホスホリルオキシ ) - 2 - ヒドロキシ - プロピルエステル (Ferguson et al ., Org Lett 2006, 8(10), 2023) を、M R 1 2 1 蛍光体 (CAS 185308-24-1、1 - ( 3 - カルボキシプロピル ) - 1 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 - オクタヒドロ - ジピロリド [ 3 , 2 - b : 2 ' , 3 ' - i ] フェノキサジン - 1 3 - イウム) で、エタノールアミン側の遊離アミン上に標識し、ついで、脱保護後、続けて、アミノヘキサン酸の側にトリプトファンで標識した。

#### 【 0 1 7 1 】

アッセイ使用液を、下記の通り調製した。

アッセイバッファー (5 0 mM T r i s - H C l 、 1 4 0 mM N a C l 、 5 mM K C l 、 1 mM C a C l<sub>2</sub> 、 1 mM M g C l<sub>2</sub> 、 0 . 0 1 % T r i t o n - X - 1 0 0 、 p H 8 . 0 ) 。

A T X 溶液 : A T X (ヒト H i s - タグ付き) 保存溶液 (2 0 mM b i c i n e 、 p H 8 . 5 、 0 . 1 5 M N a C l 、 1 0 % グリセロール、 0 . 3 % C H A P S 、 0 . 0 2 % N a N<sub>3</sub> 中、 1 . 0 8 mg/mL) を、アッセイバッファー中に 1 . 4 ~ 2 . 5 倍の最終濃度に希釈。

M R 1 2 1 基質溶液 : M R 1 2 1 基質保存溶液 (D M S O 中 8 0 0 μ M M R 1 2 1 基質) を、アッセイバッファー中に 2 ~ 5 倍の最終濃度に希釈。

#### 【 0 1 7 2 】

試験化合物 (D M S O 中 1 0 mM ストック、 8 μ L) を、 3 8 4 ウエルのサンプルプレート (Corning Costar #3655) に入れて、 D M S O 8 μ L で希釈した。c p d 溶液 8 μ L を、次の列から列 0 まで移すことにより、列方向系列希釈を行った。化合物及び対照の溶液を、 5 回混合し、 2 μ L を、 3 8 4 ウエルアッセイプレート (Corning Costar #3702) に移した。ついで、 4 1 . 7 nM A T X 溶液 1 5 μ L を加え (3 0 nM 最終濃度) 、 5 回混合し、ついで、 3 0 ° で 1 5 分間インキュベートした。M R 1 2 1 基質溶液 1 0 μ L を加え (1 μ M 最終濃度) 、 3 0 回混合し、ついで、 3 0 ° で 1 5 分間インキュベートした。ついで、蛍光を、 2 分毎に 1 時間測定した (Perkin Elmer プレート : vision multimode reader ; 光強度 : 2 . 5 % ; 露光時間 : 1 . 4 秒、 フィルタ : Fluo\_630/690nm) 。 I C<sub>50</sub> 値を、これらの読み取りから算出した。

#### 【 0 1 7 3 】

本発明の実施例についての I C<sub>50</sub> 値を、以下の表に提供する。

【表 1】

実施例	IC50 (μM)
1	0.034
1.001	0.011
1.002	0.064
1.003	0.0085
1.004	0.017
1.005	0.12
1.006	0.008
1.007	0.062
1.008	0.036
1.009	0.008
1.010	0.016
1.011	0.008
1.012	0.086
1.013	0.054
1.014	0.045
1.015	0.011
1.016	0.017
1.017	0.008
1.018	0.016
1.019	0.0115
1.020	0.006
1.021	0.265
1.022	0.155
1.023	1.473

実施例	IC50 (μM)
1.024	0.377
1.025	0.0085
1.026	0.0115
1.027	0.828
1.028	2.834
1.029	0.07
1.030	0.104
1.031	0.224
1.032	0.013
1.033	0.104
1.034	0.489
1.035	0.243
1.036	0.13
1.037	0.1587
1.038	0.687
1.039	3.33
1.040	8.674
1.041	0.538
1.042	0.632
1.043	1.406
1.044	0.013
1.045	0.011
1.046	0.028
1.047	0.205

実施例	IC50 (μM)
1.048	0.208
1.049	0.004
1.050	0.008
1.051	0.007
1.052	0.0035
1.053	0.014
1.054	0.0592
1.055	0.022
1.056	0.029
1.057	0.0077
1.058	0.0053
1.059	0.0013
1.060	0.0047
1.061	0.0405
1.062	0.009
1.063	0.001
1.064	0.001
1.065	0.0065
1.066	0.005
1.067	0.005
1.068	0.0143
1.069	0.008
1.070	0.004
1.071	0.0035

10

20

30

40

実施例	IC50 (μM)
1.072	0.006
1.073	0.0035
1.074	0.005
1.075	0.02
1.076	0.0125
1.077	0.0075
1.078	0.0035
1.079	0.0315
1.080	0.0025
1.081	0.0075
1.082	0.003
1.083	0.1535
1.084	0.005
1.085	0.0027
1.086	0.017
1.087	0.0153

実施例	IC50 (μM)
1.088	0.0413
1.089	0.02
1.090	0.019
1.091	0.017
1.092	0.018
1.093	0.017
1.094	0.077
1.095	0.032
1.096	0.012
1.097	0.025
1.098	0.859
1.099	0.277
1.100	0.01
1.101	4.433
1.102	0.992
1.103	0.027

実施例	IC50 (μM)
1.104	0.01
1.105	0.008
1.106	0.169
1.107	0.141
1.108	0.006
1.109	0.301
1.110	0.0325
1.111	0.3305
2	0.014
2.001	0.0045
3	0.173
3.001	0.232
4	0.07

#### 【0174】

本明細書に記載された式(I)で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩又はエステルは、0.00001 μMと1000 μMとの間のIC<sub>50</sub>値を有する。特定の化合物は、0.0005 μMと500 μMとの間のIC<sub>50</sub>値を有する。更なる特定の化合物は、0.0005 μMと50 μMとの間のIC<sub>50</sub>値を有する。より特定の化合物は、0.0005 μMと5 μMとの間のIC<sub>50</sub>値を有する。これらの結果は、先に記載した酵素アッセイを使用することにより得た。

#### 【0175】

式(I)で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、(例えば、医薬製剤の形態で)医薬として使用することができる。該医薬製剤は、内服で、例えば、経口的に(例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で)、経鼻的に(例えば、点鼻スプレーの形態で)、又は、直腸的に(坐剤の形態で)、投与することができる。ただし、投与は、非経口的に、例えば、筋肉内又は静脈内に(例えば、注射液剤の形態で)も達成することができる。

#### 【0176】

式(I)で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機補助剤と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等は、例えば、錠剤、糖衣剤及び硬ゼラチンカプセル剤用の

10

20

30

40

50

このような補助剤などとして使用することができる。

**【0177】**

軟ゼラチンカプセル剤に適した補助剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体物質及び液状ポリオール等である。

**【0178】**

液剤及びシロップ剤の製造に適した補助剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

**【0179】**

注射液剤に適した補助剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

10

**【0180】**

坐剤に適した補助剤は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半固体又は液体ポリオール等である。

**【0181】**

さらに、該医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香味料、浸透圧を変えるための塩、バッファー、マスキング剤又は抗酸化剤を含有することができる。それらは、他の治療的に価値のある物質をさらに含有することができる。

**【0182】**

用量は、広い範囲で変えることができ、当然、各特定の症例における個々の要求に適合させられるであろう。一般的には、経口投与の場合には、体重1kg当たり約0.1mgから20mg、好ましくは、体重1kg当たり約0.5mgから4mg（例えば、ヒト一人当たりに約300mg）の一日用量を、好ましくは1～3回の個々の用量に分割し、それは例えば、適切であるならば、同じ量からなることができる。ただし、本明細書に与えられた上限は、必要が示されれば、超えることはできるのは明らかであろう。

20

**【0183】**

本発明は、実施例により以降証明されるが、これらは、限定的な性質を有していない。

**【0184】**

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーを、本明細書に記載された方法により、又は、当業者に公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィーもしくは結晶化等により得ることができる。

30

**【0185】**

**実施例**

全ての実施例及び中間体を、特に断りない限り、窒素雰囲気下において調製した。

**【0186】**

**略称**

aq. = 水性、CAS RN = ケミカルアブストラクトサービス登録番号、e.r. = エナンチオマー比、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、MS = 質量スペクトル、NMR = 核磁気共鳴スペクトル、sat. = 飽和

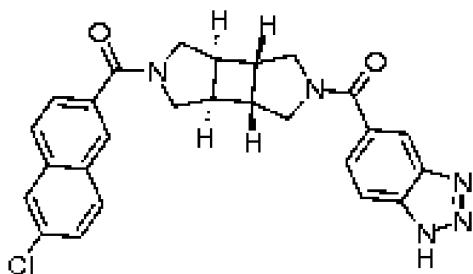
**【0187】**

40

**実施例1**

[ ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - 5 - ( 1 H - ベンゾトリニアゾール - 5 - カルボニル ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c' ] ジピロール - 2 - イル ] - ( 6 - クロロ - ナフタレン - 2 - イル ) - メタノン

## 【化18】



10

N, N -ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-デカヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール(中間体1; 30mg、217μmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(110mg、1.09mmol)、6-クロロ-ナフタレン-2-カルボン酸(CAS-RN 5042-97-7; 44.9mg、217μmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート(82.5mg、217μmol)を加えた。室温で8時間攪拌した後、1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸(35.4mg、217μmol、当量: 1.00)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート(82.5mg、217μmol)を加え、ついで、16時間後、反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー(シリカゲル; ジクロロメタンからジクロロメタン/メタノール/25%アンモニア水溶液 90:10:0.25への勾配)により、標記化合物(51mg、50%)を生成した。オフホワイトの固体、MS:472.5(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0188】

6-クロロ-ナフタレン-2-カルボン酸及び1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸を、カルボン酸1及びカルボン酸2によりそれぞれ置き換えて、下記実施例を、実施例1と同様にして生成した。

【表2】

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 001	1-[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-プロパン-1-オン  	4-(トリフルオロメトキシ)-ヒドロケイ皮酸 (CAS-RN 886499-74-7)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	500.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 002	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4'-フルオロビフェニル-4-イル)-メタノン  	4'-フルオロビフェニル-4-カルボン酸 (CAS-RN 5731-10-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	482.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1.003	(E)-1-[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-プロペノン	4-(トリフルオロメトキシ)-ケイ皮酸 (CAS-RN 199679-35-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール-5-カルボン酸	498.5 (M+H) <sup>+</sup>
1.004	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-メタノン	6-ブロモ-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 5773-80-8)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール-5-カルボン酸	514.8 (M-H) <sup>-</sup>
1.005	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン	6-メトキシ-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 2471-70-7)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール-5-カルボン酸	468.7 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 006	(E)-1-[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-プロペノン	4-(トリフルオロメトキシ)-ケイ皮酸 (CAS-RN 199679-35-1)	(+)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 11)	502.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 007	6-[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-カルボニル]-ナフタレン-2-カルボニトリル	6-シアノ-2-ナフト工酸 (CAS-RN 5159-60-4)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	463.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 008	1-[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-エタノン	2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)酢酸 (CAS-RN 72220-50-9)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール-5-カルボン酸	502.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 009	1-[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-2-(2-イソプロピルフェノキシ)-エタノン	2-(2-イソプロピルフェノキシ)酢酸 (CAS-RN 25141-58-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール-5-カルボン酸	460.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 010	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 175203-84-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール-5-カルボン酸	511.0 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 011	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	6-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 923259-70-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	511.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 012	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-ナフタレン-2-イル-メタノン	2-ナフトエ酸 (CAS-RN 93-09-4)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	438.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 013	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (6-メチル-ナフタレン-2-イル)-メタノン	6-メチル-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 5774-08-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	452.6 (M+H) <sup>+</sup>

10

20

30

40

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 014	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (7-メチル-ナフタレン-2-イル)-メタノン	7-メチル-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 5159-64-8)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	452. 7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 015	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (6-フェニル-ナフタレン-2-イル)-メタノン	6-フェニル-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 855207-53-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	514. 6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 016	(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)- [ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-メタノン	6-ブロモ-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 5773-80-8)	(+)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 11)	520. 5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 017	<p>[(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-メタノン</p>	<p>4'-クロロビフェニル-4-カルボン酸 (CAS-RN 5748-41-4)</p>	<p>1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸</p>	<p>498.6 (M+H)<sup>+</sup></p>
1. 018	<p>(4'-クロロ-ビフェニル-4-イル)- [(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン</p>	<p>4'-クロロビフェニル-4-カルボン酸 (CAS-RN 5748-41-4)</p>	<p>(+)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 11)</p>	<p>502.5 (M+H)<sup>+</sup></p>

10

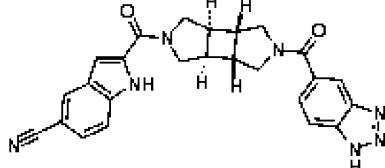
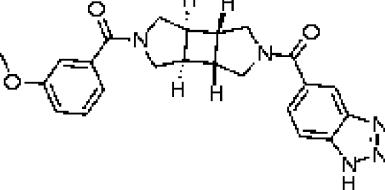
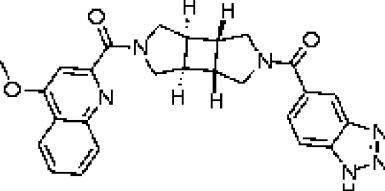
20

30

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e	
1. 019	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)–5–((R)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–ベンゾトリアゾール–5–カルボニル)–オクタヒドロ–シクロブタ [1, 2–c; 3, 4–c’]ジピロール–2–イル]–(5–トリフルオロメトキシ–1H–インドール–2–イル)–メタノン	5–(トリフルオロメトキシ)–1H–インドール–2–カルボン酸 (CAS–RN 175203–84–6)	(+)-(R)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–ベンゾ[d]–[1, 2, 3]トリアゾール–5–カルボン酸 (中間体 11)	515. 7 (M+H) <sup>+</sup>	10
1. 020	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)–5–((R)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–ベンゾトリアゾール–5–カルボニル)–オクタヒドロ–シクロブタ [1, 2–c; 3, 4–c’]ジピロール–2–イル]–(6–トリフルオロメトキシ–1H–インドール–2–イル)–メタノン	6–(トリフルオロメトキシ)–1H–インドール–2–カルボン酸 (CAS–RN 923259–70–5)	(+)-(R)–4, 5, 6, 7–テトラヒドロ–1H–ベンゾ[d]–[1, 2, 3]トリアゾール–5–カルボン酸 (中間体 11)	515. 7 (M+H) <sup>+</sup>	20

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e	
1. 021	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (3-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン 	3-メトキシ-2-ナフト酸 (CAS-RN 883-62-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	468.6 (M+H) <sup>+</sup>	10
1. 022	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン 	1-メトキシ-2-ナフト酸 (CAS-RN 883-21-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	468.6 (M+H) <sup>+</sup>	20
1. 023	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1H-インドール-2-イル)-メタノン 	1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 1477-50-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	427.5 (M+H) <sup>+</sup>	30
					40

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 024	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 16136-58-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	441.5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 025	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-(4-シクロプロピルメトキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン	4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ナフト酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	508.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 026	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-(4-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン	4-メトキシ-2-ナフト酸 (CAS-RN 5773-93-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	468.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 027	2-[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c'] ジピロール-2-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニトリル 	5-シアノ-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 169463-44-9)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	452.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 028	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (3-メトキシフェニル)-メタノン 	3-メトキシ-安息香酸 (CAS-RN 586-38-9)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	418.5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 029	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (4-メトキシキノリン-2-イル)-メタノン 	4-メトキシ-2-キノリンカルボン酸 (CAS-RN 15733-83-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	469.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 030	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イル]-メタノン	2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸 (CAS-RN 2940-23-0)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	503. 6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 031	[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル]-メタノン	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフトト工酸 (CAS-RN 53440-12-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	442. 7 (M+H) <sup>+</sup>

10

20

30

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 032	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (1-メチル-5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	1-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 1257122-42-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	525.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 033	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	6-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 16732-75-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	461.6 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 034	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS) -5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 680569-83-9)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	475.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 035	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS) -5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (6-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 18474-59-4)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	441.7 (M+H) <sup>+</sup>

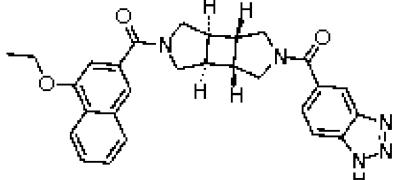
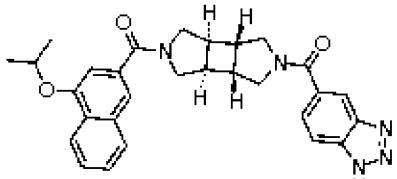
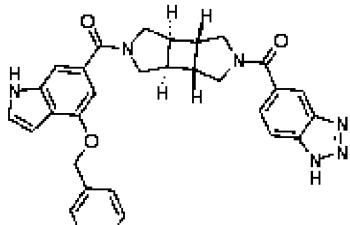
実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 036	{2-[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトニトリル	1-(シアノメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 959089-89-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	466. 6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 037	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (1-イソブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン	1-イソブチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 1020986-39-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	483. 7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 038	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]-キノリン-2-イル-メタノン	キナルジン酸 (CAS-RN 93-10-7)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	439. 5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 039	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-イソキノリン-3-イル-メタノン	イソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 6624-49-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	439.5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 040	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (1H-インドール-6-イル)-メタノン	インドール-6-カルボン酸 (CAS-RN 1670-82-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	427.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 041	3-[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-カルボニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン	4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 6566-40-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	456.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e	
1. 042	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-クロマン-2-イル-メタノン	クロマン-2-カルボン酸 (CAS-RN 51939-71-0)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	444.7 (M+H) <sup>+</sup>	10
1. 043	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1H-インドール-5-イル)-メタノン	インドール-5-カルボン酸 (CAS-RN 1670-81-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	427.6 (M+H) <sup>+</sup>	20
1. 044	(4-メトキシ-ナフタレン-2-イル)- [ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-メタノン	4-メトキシ-2-ナフトエ酸 (CAS-RN 5773-93-3)	(+)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 11)	472.7 (M+H) <sup>+</sup>	30

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 045	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[6-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-メタノン	6-(4-クロロフェニル)-ニコチニ酸 (CAS-RN 31676-66-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	499.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 046	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[1-メトキシ-イソキノリン-3-イル]-メタノン	1-メトキシイソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1094553-95-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	469.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 047	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[4-メチル-キノリン-2-イル]-メタノン	4-メチルキノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 40609-76-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	453.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 048	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン	5-クロロインドール-2-カルボン酸 (CAS-RN 10517-21-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	461.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 049	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- [4-(2-メトキシエトキシ)-ナフタレン-2-イル]-メタノン	4-(2-メトキシエトキシ)-2-ナフトエ酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	512.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 050	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (7-フェニル-ナフタレン-2-イル)-メタノン	7-フェニル-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 229006-56-8)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	514.6 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 051	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-エトキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン 	4-エトキシ-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1368864-77-0)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	482. 6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 052	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-イソプロポキシ-ナフタレン-2-イル)-メタノン 	4-イソプロポキシ-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1368865-02-4)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	496. 5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 053	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-ベンジルオキシ-1H-インドール-6-イル)-メタノン 	4-ベンジルオキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (CAS-RN 105265-24-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	533. 4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 054	[(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-メタノン	5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフト酸 (CAS-RN 1131-63-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	442.5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 055	[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-(4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-メタノン	4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 23204-02-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	470.7 (M+H) <sup>+</sup>

10

20

30

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 056	<p>[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-[1-(3-メトキシ-プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-3-イル]-メタノン</p>	1-(3-メトキシ-プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-3-カルボン酸 (中間体 6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	515.5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 057	<p>[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-[1-(2-メトキシ-エトキシ)-イソキノリン-3-イル]-メタノン</p>	1-(2-メトキシ-エトキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1094758-42-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	513.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 058	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1-シクロプロピルメトキシ-イソキノリン-3-イル)-メタノン	1-(シクロプロピルメトキシ)イソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1097166-34-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	509.5 (M+H) <sup>+</sup>
1. 059	(4-イソプロポキシ-ナフタレン-2-イル)- [ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-( (R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-メタノン	4-イソプロポキシ-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1368865-02-4)	(+)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 11)	500.7 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 060	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[1-(2, 2, 2-トリフルオロオロ-エトキシ)-イソキノリン-3-イル]-メタノン	1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1096982-79-4)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	537. 6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 061	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-イル)-メタノン	4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (中間体 3. 3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	485. 4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 062	4-[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(4-イソプロポキシ-ナフタレン-2-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-カルボニル] ベンゼンスルホニアミド	4-イソプロポキシ-ナフタレン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1368865-02-4)	4-スルファモイル-安息香酸	534. 6 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 063	[6-(4-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン 	(+)-(R)- 6-(4-クロロフェニル)-ニコチ ン酸 (CAS-RN 31676-66-1)	(+)-(R)- 4, 5, 6, 7-テトラ ヒドロ-1H-ベン ゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール- 5-カルボン酸 (中間体 11)	503. 4 (M+H) <sup>+</sup> 10
1. 064	(1-シクロプロピルメトキシイソキノリン-3-イル)-[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-((R)- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾ ール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロ ブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- メタノン 	1-(シクロプロ ピルメトキシ) イソキノリン- 3-カルボン酸 (CAS-RN 1097166-34-1)	(+)-(R)- 4, 5, 6, 7-テトラ ヒドロ-1H-ベン ゾ[d]-[1, 2, 3] トリアゾール- 5-カルボン酸 (中間体 11)	513. 7 (M+H) <sup>+</sup> 20 30

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1.065	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (4-イソプロポキシ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)-メタノン	4-イソプロポキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸 (中間体 10)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	499.7 (M+H) <sup>+</sup>
1.066	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (4-エトキシ-キノリン-2-イル)-メタノン	4-エトキシキノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 40609-78-7)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	483.6 (M+H) <sup>+</sup>
1.067	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (4-イソプロポキシ-キノリン-2-イル)-メタノン	4-イソプロポキシ-キノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1406553-19-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	497.4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 068	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (6-クロロ-9H-カルバゾール-2-イル)-メタノン	6-クロロ-9H-カルバゾール-2-カルボン酸 (CAS-RN 58479-49-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	511.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 069	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]- [4-(2-メトキシエトキシ)-キノリン-2-イル]-メタノン	4-(2-メトキシエトキシ)キノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 52144-36-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	513.4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 070	[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-イソプロポキシ-7-トリフルオロメチルキノリン-2-イル)-メタノン	4-イソプロポキシ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸 (中間体 2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	565.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 071	[(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c;3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-シクロプロピルメトキシ-キノリン-2-イル)-メタノン	4-(シクロプロピルメトキシ)-キノリン-2-カルボン酸 (CAS- RN 1275281-11-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	509.6 (M+H) <sup>+</sup>

10

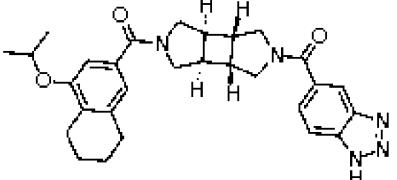
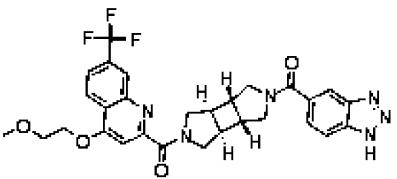
20

30

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 072	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[5-(4-クロロロフェニル)-ピリジン-2-イル]-メタノン  	5-(4-クロロフエニル)-ピコリン酸 (CAS-RN 87789-85-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	499.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 073	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1-エトキシ-イソキノリン-3-イル)-メタノン  	1-エトキシイソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1094758-39-0)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	483.4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 074	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1-エチル-4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-イル)-メタノン	1-エチル-4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (中間体 2.6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	513.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 075	6-[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-カルボニル]-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン	5-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (中間体 3.2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	515.6 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 076	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (7-クロロ-4-エトキシ-キノリン-2-イル)-メタノン	7-クロロ-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸 (中間体 2.5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	517.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 077	(7-クロロ-4-エトキシ-キノリン-2-イル)- [ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-((R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル] メタノン	7-クロロ-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸 (中間体 2.5)	(+)-(R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 11)	521.4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 078	<p>[(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-イソプロポキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-メタノン</p> 	<p>5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフト酸 (中間体 2. 4)</p>	<p>1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸</p>	<p>500.7 (M+H)<sup>+</sup></p>
1. 079	<p>(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)- {(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[4-(2-メトキシエトキシ)-7-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}- メタノン</p> 	<p>4-(2-メトキシエトキシ)-7-(トリフルオロオロメチル)キノリン-2-カルボン酸 (中間体 2. 3)</p>	<p>1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸</p>	<p>581.7 (M+H)<sup>+</sup></p>

10

20

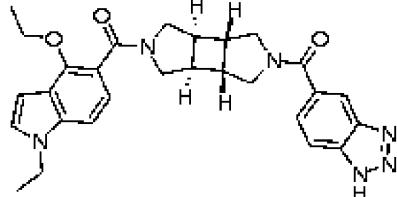
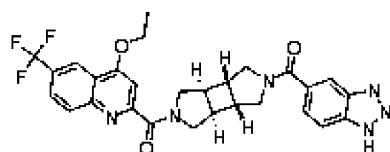
30

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 080	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(4-エトキシ-6-トリ フルオロメチル-キノリン-2-カルボニル)- オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジ ピロール-2-イル]-メタノン	4-エトキシ-6- (トリフルオロ メチル)-キノリ ン-2-カルボン 酸 (中間体 2. 2)	1H-ベンゾ[d]- [1, 2, 3]トリア ゾール-5-カル ボン酸	551. 6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 081	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾ ール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロ ブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]- (4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-5-イ ル)-メタノン	4-エトキシ-1- エチル-1H-イン ドール-6-カル ボン酸 (中間体 3. 1)	1H-ベンゾ[d]- [1, 2, 3]トリア ゾール-5-カル ボン酸	499. 5 (M+H) <sup>+</sup>

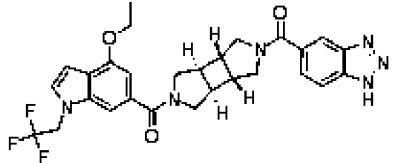
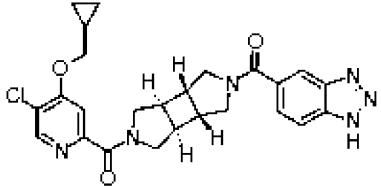
10

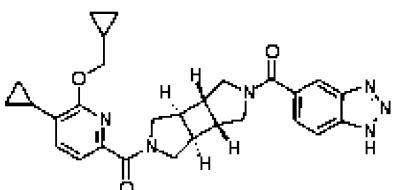
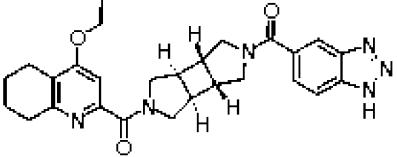
20

30



実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 082	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-[1-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1H-インドール-5-イル]-メタノン 	1-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1H-インドール-5-カルボン酸 (中間体 2. 1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	553. 4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 083	5-[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(4-エトキシ-キノリン-2-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-カルボニル]-ピリジン-2-スルホン酸 アミド 	4-エトキシキノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 40609-78-7)	6-スルファモイルニコチン酸 (CAS-RN 285135-56-0)	522. 4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 084	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-キノリン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン 	4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-キノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1281584-65-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	537. 4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e	
1. 085	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)- [(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[4-エトキシ-1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インドー- ル-6-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブ- タ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-メタ- ノン  	4-エトキシ-1- (2, 2, 2-トリフ- ルオロエチル)- 1H-インドール- 6-カルボン酸 (中間体 2. 9)	1H-ベンゾ[d]- [1, 2, 3]トリア- ゾール-5-カル- ボン酸	553. 4 (M+H) <sup>+</sup>	10
1. 086	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)- [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(5-クロロ-4-シクロ- プロピルメトキシ-ピリジン-2-カルボニ- ル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4- c']ジピロール-2-イル]-メタノン  	5-クロロ-4-(シ- クロプロピルメ- トキシ)ピコリ- ン酸	1H-ベンゾ[d]- [1, 2, 3]トリア- ゾール-5-カル- ボン酸	493. 4 (M+H) <sup>+</sup>	20
					30

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 087	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)- [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(5-シクロプロピル- 6-シクロプロピルメトキシ-ピリジン-2-カ ルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2- c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン 	5-シクロプロピ ル-6-(シクロプロ ピルメトキ シ)ピコリン酸 (CAS-RN 1415898-71-3)	1H-ベンゾ[d]- [1, 2, 3]トリア ゾール-5-カル ボン酸	499.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 088	(3, 4-ジメチルフェニル)- [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(4-エトキシ- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-2-カルボ ニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2- c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン 	4-エトキシ- 5, 6, 7, 8-テトラ ヒドロ-キノリ ン-2-カルボン 酸(中間体8)	1H-ベンゾ[d]- [1, 2, 3]トリア ゾール-5-カル ボン酸	487.7 (M+H) <sup>+</sup>

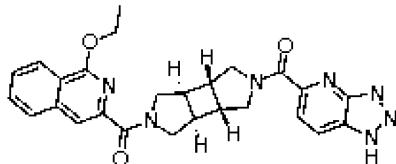
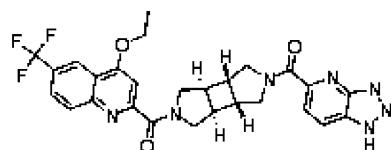
実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 089	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-[(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン  	4'-クロロビフェニル-3-カルボン酸 (CAS-RN 4655-10-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	498.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 090	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(4-エトキシ-7-メトキシ-キノリン-2-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン  	4-エトキシ-7-メトキシ-キノリン-2-カルボン酸 (中間体 2. 8)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	513.4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1.091	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(4-エトキシ-6-トリフルオロメチル-キノリン-2-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-メタノン	4-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)-キノリン-2-カルボン酸 (中間体 2. 2)	1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸 (CAS-RN 1216149-55-1)	552. 4 (M+H) <sup>+</sup>
1.092	[ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-(1-エトキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-メタノン	1-エトキシイソキノリン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1094758-39-0)	1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸 (CAS-RN 1216149-55-1)	484. 6 (M+H) <sup>+</sup>

10

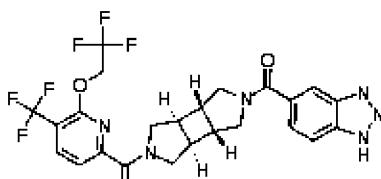
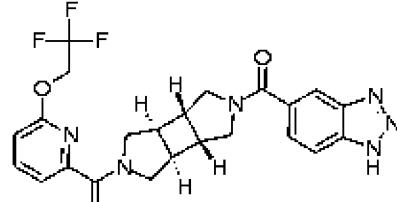
20

30



実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 093	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(6-シクロプロピルメトキシ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン	6-(シクロプロピルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-ピコリン酸 (CAS-RN 1415899-19-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	527.4 (M+H) <sup>+</sup> 10
1. 094	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[5-シクロプロピル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン	5-シクロプロピル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピコリン酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	527.4 (M+H) <sup>+</sup> 20 30

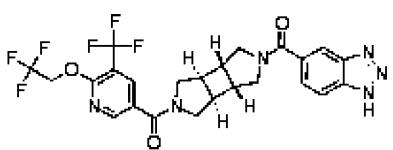
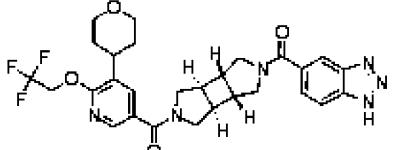
実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 095	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[6-シクロプロピル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリダジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン  	6-シクロプロピル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリダジン-3-カルボン酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	528.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 096	[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル]- (6-クロロ-4-エトキシ-キノリン-2-イル)-メタノン  	6-クロロ-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 1355234-15-9)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	517.4 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 097	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-メタノン  	6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-ピコリン酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	555.4 (M+H) <sup>+</sup> 10
1. 098	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-メタノン  	6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピコリン酸 (CAS-RN 1247503-48-5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	487.7 (M+H) <sup>+</sup> 20 30

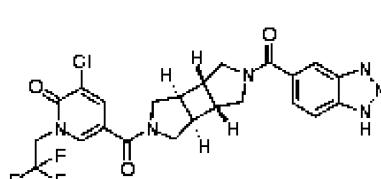
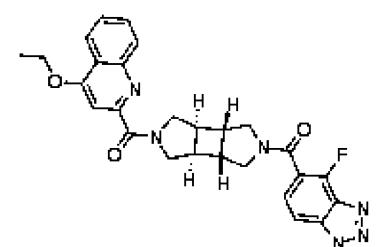
実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 099	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-メタノン	6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ニコチン酸 (CAS-RN 175204-90-7)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	487.7 (M+H) <sup>+</sup>
1. 100	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-ブロモ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-メタノン	5-ブロモ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ニコチン酸 (CAS-RN 1211586-75-2)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	565.5 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 101	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン  	5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピコリン酸 (CAS-RN 881409-53-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	487.4 (M+H) <sup>+</sup>
1. 102	[ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(6-シクロプロピルメトキシ-ピリダジン-3-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c;3, 4-c'] ジピロール-2-イル]-{(3, 4-ジメチルフェニル)}-メタノン  	6-(シクロプロピルメトキシ)-ピリダジン-3-カルボン酸 (CAS-RN 1184404-57-6)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	460.7 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 103	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-ブロモ-2-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン	5-ブロモ-2-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ニコチニ酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	577.7 (M-H) <sup>-</sup> 10
1. 104	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-シクロプロピル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン	5-シクロプロピル-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ニコチニ酸 (CAS-RN 1427064-90-1)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	527.7 (M+H) <sup>+</sup> 20 30

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 105	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ [(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン 	6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチン酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	555.6 (M+H) <sup>+</sup>
1. 106	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ [(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-メタノン 	5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ニコチン酸 (CAS-RN 1427064-92-3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	571.7 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 107	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-[4-(4-クロロフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-2-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン	4-(4-クロロフェニル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピコリン酸 (CAS-RN 1364677-00-8)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	597.2 (M+H) <sup>+</sup>
1. 108	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{ (3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-フラン-2-イル-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ [1, 2-c; 3, 4-c'] ジピロール-2-イル}-メタノン	5-(フラン-2-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ニコチン酸	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	553.2 (M+H) <sup>+</sup>

実施例	系統名	カルボン酸 1	カルボン酸 2	MS, m/e
1. 109	(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-{(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-クロロ-6-(2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-メタノン  	5-クロロ-6-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (中間体 3)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	521.1 (M+H) <sup>+</sup> 10
1. 110	[(3aS, 3bR, 6aS, 6bR)-5-(4-エトキシ-キノリン-2-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル]-(4-フルオロ-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メタノン  	4-エトキシキノリン-2-カルボン酸 (CAS-RN 40609-78-7)	4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸 (中間体 10)	501.2 (M+H) <sup>+</sup> 20 30

実施例	系統名	カルボン酸1	カルボン酸2	MS, m/e
1. 111	{(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-5-[5-メタンスルホニル-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ピリジン-3-カルボニル]-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-イル}-フェニル-メタノン	5-(メチルスルホニル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ニコチン酸 (中間体5)	1H-ベンゾ[d]-[1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸	565.2 (M+H) <sup>+</sup>

10

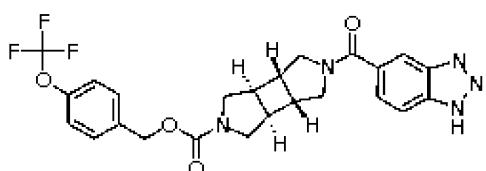
20

## 【0189】

## 実施例2

(3aR, 3bS, 6aR, 6bS)-5-(1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール-2-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシ-ベンジルエステル

## 【化19】



30

N, N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の(3aS, 3bS, 6aR, 6bR)-デカヒドロ-シクロブタ[1, 2-c; 3, 4-c']ジピロール(中間体1; 4.0mg、2.89 μmol)の溶液に、N-メチルモルホリン(1.46mg、1.45mmol)、1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-カルボン酸(4.72mg、2.89 μmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスファート(1.10mg、2.89 μmol)を加えた。その間に、DMF(2mL)中に(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノール(CAS-RN 1736-74-9; 5.5.6mg、2.89 μmol)及び1, 1'-カルボニルジイミダゾール(4.9.3mg、3.04 μmol)を含む第2溶液を調製した。2つの反応混合物を、室温で4時間攪拌し、ついで、合わせ、さらに16時間攪拌し、ついで、塩化アンモニウム飽和水溶液と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー(シリカゲル；ジクロロメタンからジクロロメタン/メタノール/2.5% アンモニア水溶液 9.0:1.0:0.25への勾配)により、標記化合物(3.8mg、2.6%)を生成した。白色の固体、MS:502.3(M+H)<sup>+</sup>。

40

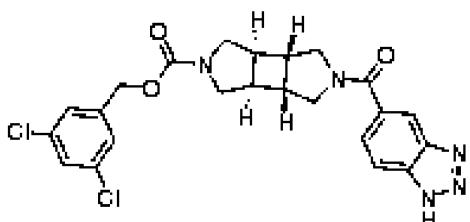
## 【0190】

50

## 実施例 2 . 0 0 1

(3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボン酸 3, 5 - ジクロロ - ベンジルエステル

【化 2 0】



10

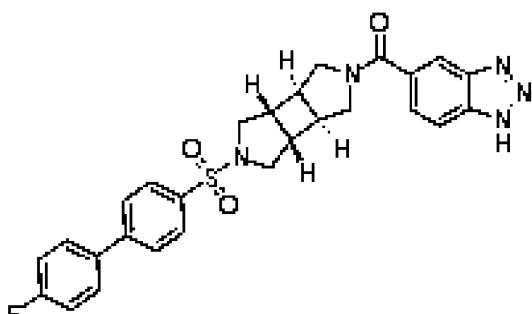
(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メタノールを(3, 5 - ジクロロフェニル)メタノール(CAS-RN 60211-57-6)により置き換えて、標記化合物を、実施例2と同様にして生成した。白色の固体、MS:486.5(M+H)<sup>+</sup>。

【0191】

## 実施例 3

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - スルホニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - メタノン

【化 2 1】



20

30

(3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - スルホニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体12; 26mg、55.0 μmol)を、塩酸溶液(2 - プロパノール中5 ~ 6M; 1mL)と合わせ、室温で18時間攪拌した。揮発物質を蒸発させた後、残留物を、N, N - ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解させ、ついで、N - メチルモルホリン(27.8mg、275 μmol)、1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 5 - カルボン酸(9.9mg、61 μmol)及びO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスファート(23mg、61 μmol)を加えた。16時間後、反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー(シリカゲル; ジクロロメタンからジクロロメタン / メタノール / 25% アンモニア水溶液 90 : 10 : 0.25への勾配)により、標記化合物(26mg、82%)を生成した。淡黄色のガム状物、MS:516.6(M-H)<sup>-</sup>。

40

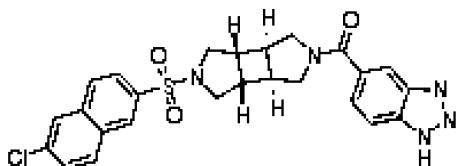
【0192】

## 実施例 3 . 0 0 1

(1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - [(3aS, 3bR, 6aS, 6bR) - 5 - (6 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - メタノン

50

## 【化22】



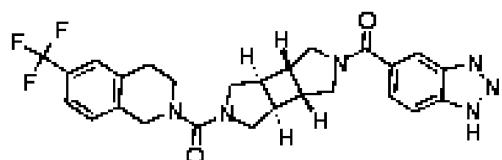
ジクロロメタン (1mL) 中の 6 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホニルクロリド (CAS-RN 102153-63-9; 33.6 mg、129 μmol) の溶液を、ジクロロメタン (2mL) 中の (3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - デカヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール (中間体 1; 11.9 mg、86 μmol) の溶液及びピリジン (33.9 mg、34.7 μl、428 μmol、当量: 5) に、室温で加えた。ついで 4 時間後、反応混合物を蒸発させた。残留物を、N, N - ジメチルホルムアミドに溶解させ、ついで、1H - ベンゾ [d] - [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - カルボン酸 (14.0 mg、86 μmol) 及び O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスファート (35.8 mg、94 μmol) 及び 4 - メチルモルホリン (43.3 mg、428 μmol) を加えた。ついで 16 時間後、反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン / メタノール / 25% アンモニア水溶液 90 : 10 : 0.25) により、標記化合物 (4 mg、9%) を生成した。無色のガム状物、MS: 508.6(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0193】

## 実施例 4

[ (3aR, 3bS, 6aR, 6bS) - 5 - (1H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボニル) - オクタヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - イル) - メタノン

## 【化23】



(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - デカヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール (中間体 1; 30 mg、217 μmol) 及び N - メチルモルホリン (108 mg、107 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) の溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド DMF (1 mL) 中の 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボニルクロリド (中間体 7; 57 mg、214 μmol) の溶液を、室温で滴下した。ついで 1 時間後、1H - ベンゾ [d] - [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - カルボン酸 (34.9 mg、214 μmol) 及び O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスファート (81.4 mg、214 μmol) を加えた。さらに 16 時間後、反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー (シリカゲル; ジクロロメタン / メタノール / 25% アンモニア水溶液 90 : 10 : 0.25) により、標記化合物 (24 mg、22%) を生成した。白色の固体、MS: 511.4(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0194】

## 中間体

## 中間体 1

10

20

30

40

50

50

(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - デカヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール

工程1：(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 2, 5 - ジベンジル - テトラヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 1, 3, 4, 6 - テトラオン

アセトニトリル (60mL) 中の 1 - ベンジル - 1H - ピロール - 2, 5 - ジオン (1.12g、5.98mmol) の溶液を、窒素で 10 分間バージし、ついで、300nmで 6 時間照射して、白色の懸濁液を生成した。約 30mL のアセトニトリルを留去し、ついで、生成物を、ろ過により収集した (447mg、40%)。オフホワイトの固体、MS:375.5(M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：7.35-7.25 (m, 10 H), 4.63 (s, 4 H), 3.45 (s, 4 H)。

#### 【0195】

工程2：(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 2, 5 - ジベンジル - デカヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール

ジエチルエーテル (120mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (3.05g、80.3mmol) の懸濁液に、(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 2, 5 - ジベンジル - テトラヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール - 1, 3, 4, 6 - テトラオン (7.52g、20.1mmol) を、室温で 10 分にわたって少量ずつ加えた。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌し、ついで、0℃に冷却し、水 (40mL) 及び 2M 水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり加えることによりクエンチした。水 (500mL) 及び酢酸エチル (500mL) を加え、ついで、珪藻土でろ過した後、有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。残留物を、メタノール (40mL) 中で粉碎して、標記化合物 (4.60g、72%) を生成した。白色の固体、MS:319.6(M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：7.4-7.2 (m, 10 H), 3.65 (s, 4 H), 2.82 (d, J = 9.3, 4 H), 2.39 (d, J = 4.4, 4 H), 2.05 (dd, J = 9.3, 4.4, 4 H)。

#### 【0196】

工程3：(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - デカヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール

(3aS, 3bS, 6aR, 6bR) - 2, 5 - ジベンジル - デカヒドロ - シクロブタ [1, 2 - c; 3, 4 - c'] ジピロール (4.6g、14.4mmol、当量：1.00) の溶液を、水素雰囲気 (3 bar) 下で、パラジウム (活性炭上 10%、2.08g) の存在下において、50℃で 4 時間攪拌した。ついで、不溶性物質を、珪藻土によるろ過により除去した。ろ液を蒸発させて、標記化合物 (1.72g、86%) を生成した。白色の固体、MS:139.2(M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：2.99 (d, J = 11.4, 4 H), 2.68 (dd, J = 11.4, 4.4, 4 H), 2.25-2.15 (m, 6 H)。

#### 【0197】

中間体 2

4 - イソプロポキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸

工程1：メチル 4 - イソプロポキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシラート

アセトニトリル (3mL) 中のメチル 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシラート (300mg、1.08mmol) の攪拌懸濁液に、炭酸カリウム (449mg、3.25mmol) 及び 2 - ヨードプロパン (570mg、3.25mmol) を加えた。反応混合物を、80℃で 16 時間攪拌し、ついで、水と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。クロマトグラフィー (シリカゲル；ヘキサン - 酢酸エチル勾配) により、標記化合物 (334mg、98%) を、白色の固体として生成した。

#### 【0198】

工程2：4 - イソプロポキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボン酸  
メチル 4 - イソプロポキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシラート (330mg、1.05mmol)、水酸化カリウム (209mg、3.16mmol)、エタノール (3.5mL) 及び水 (3.5mL) の混合物を、80℃で 45 分間加熱した。ついで

10

20

30

40

50

、大部分のエタノールを留去した。残った水溶液を、1M 塩酸溶液で pH 1 に酸性化した。沈殿物を、ろ過により収集し、乾燥させて、標記化合物（304mg、96%）を生成した。白色の固体、MS:299.9(M+H)<sup>+</sup>。

【0199】

メチル 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルボキシラート及び 2 - ヨードプロパンを、適切な出発物質及びアルキル化剤それぞれにより置き換えて、下記中間体を、中間体 2 と同様にして生成した。

【表3】

No.	系統名	出発物質	アルキル化剤	MS, m/e
2. 1	1-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸	メチル 1-エチル-4-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート (CAS-RN 934617-51-3)	2, 2, 2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート	288. 4
2. 2	4-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	メチル 4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキシラート (CAS-RN 1422284-64-7)	ヨードエタン	286. 5
2. 3	4-(2-メトキシエトキシ)-7-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸	メチル 4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキシラート (CAS-RN 1072944-69-4)	1-ブロモ-2-メトキシエタン	316. 5 (M+H) <sup>+</sup>
2. 4	4-イソプロポキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸	メチル 4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (CAS-RN 184107-09-3)	2-ヨードプロパン	233. 3 (M-H) <sup>-</sup>
2. 5	7-クロロ-4-エトキシキノリン-2-カルボン酸	メチル 7-クロロ-4-ヒドロキシキノリン-2-カルボキシラート	ヨードエタン	252. 5 (M+H) <sup>+</sup>
2. 6	1-エチル-4-プロパン-2-イ ルオキシインドール-6-カルボン酸	メチル 1-エチル-4-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート (CAS-RN 934617-51-3)	2-ヨードプロパン	248. 6 (M+H) <sup>+</sup>
2. 8	4-エトキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボン酸	メチル 4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボキシラート (CAS-RN 259214-73-8)	ヨードエタン	248. 2 (M+H) <sup>+</sup>
2. 9	4-エトキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-6-カルボン酸	メチル 4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート (CAS-RN 372099-86-0)	2, 2, 2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート	288. 5 (M+H) <sup>+</sup>

【0200】

中間体3

5 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 , 6 - ジヒドロ

50

### ロピリジン - 3 - カルボン酸

水酸化リチウム一水和物 (102 mg、2.4 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) 及び水 (1 mL) 中のメチル 5 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラート (328 mg、1.22 mmol) の溶液に加えた。ついで 16 時間後、大部分のテトラヒドロフランを除去するために、反応混合物を部分的に蒸発させた。残った水溶液を、1 M 塩酸水溶液で pH 1 に酸性化した。沈殿物を、ろ過により収集し、乾燥させて、標記化合物 (289 mg、93%) を与えた。白色の固体、MS:254.2(M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0201】

メチル 5 - クロロ - 6 - オキソ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラートを、適切な出発物質により置き換えて、下記中間体を、中間体 3 と同様にして調製した。

#### 【表4】

No.	系統名	出発物質	MS, m/e
3.1	4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボン酸	メチル 4-エトキシ-1-エチル-1H-インドール-6-カルボキシラート (CAS-RN 372099-98-4)	234.5 (M+H) <sup>+</sup>
3.2	5-(4-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸	メチル 5-(4-クロロフェニル)-6-ヒドロキシピコリナート	248.1 (M-H) <sup>-</sup>
3.3	4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-カルボン酸	メチル 4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート (中間体 9、工程 1)	218.3 (M-H) <sup>-</sup>

#### 【0202】

##### 中間体 4

5 - シクロプロピル - 4 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸 5 - シクロプロピル - 4 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) ピコリノニトリル (250 mg、1.03 mmol) を、25% 塩酸水溶液 (5 mL) と合わせ、110°で 3 時間加熱した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を、6 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した水 (5 mL) 中に懸濁させた。ついで、得られた溶液を、pH 1 に酸性化した。沈殿物を、ろ過により収集し、乾燥させて、標記化合物 (159 mg、59%) を生成した。白色の固体、MS:262.2(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0203】

##### 中間体 5

5 - (メチルスルホニル) - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) ニコチン酸  
工程 1 : メチル 5 - (メチルスルホニル) - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) ニコチナート

L - プロリン (88 mg、0.76 mmol、当量 : 0.8) 及び水酸化ナトリウム (31 mg、0.76 mmol) 及びジメチルスルホキシド (5 mL) の混合物を、室温で 30 分間攪拌し、ついで、メチル 5 - プロモ - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ) ニコチナート (300 mg、955 μmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (804 mg、7.64 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (146 mg、764 μmol) を加えた。反応混合物を、80°で 16 時間加熱し、ついで、1 M 塩酸水溶液と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフ

10

20

30

40

50

イー(シリカゲル;ヘキサン-酢酸エチル勾配)により精製して、標記化合物(80mg、27%)を生成した。白色の固体、MS:314(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0204】

工程2:5-(メチルスルホニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ニコチン酸

メチル5-(メチルスルホニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ニコチナートから、中間体2、工程2と同様にして、標記化合物を生成した。白色の固体、MS:298.1(M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0205】

中間体6

1-(3-メトキシ-プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

エタノール(3mL)中のメチル1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキシラート(CAS-RN 177202-62-9; 300mg、1.57mmol)、1-ブロモ-3-メトキシプロパン(735mg、4.71mmol)及び炭酸水素ナトリウム(659mg、7.84mmol)の混合物を、加熱還流した。18時間後、反応混合物を蒸発させ、残留物を、クロマトグラフィーに付して(シリカゲル;ヘプタン-酢酸エチル勾配)、1-(3-メトキシ-プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メチルエステルと1-(3-メトキシ-プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステルとの混合物(251mg)を生成した。この物質を、エタノール(2.5mL)、水(2.5mL)及び水酸化カリウム(264mg、4.71mmol)と合わせ、80で45分間加熱した。ついで、大部分のエタノールを除去するために、反応混合物を、部分的に蒸発させた。残った水溶液を、酢酸エチルと1M塩酸水溶液で分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、標記化合物(190mg、49%)を生成した。淡黄色の油状物、MS:248.5(M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0206】

中間体7

6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボニルクロリド

ジクロロメタン(5mL)中の6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(CAS-RN 215798-14-4; 500mg、2.04mmol)及びピリジン(339mg、4.29mmol)の白色の懸濁液に、ジクロロメタン(5mL)中のトリホスゲン(273mg、918μmol)の溶液を、0において滴下した。30分後、氷浴を取り外し、ついで、16時間後、反応混合物を、1M塩酸水溶液とジクロロメタンで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、標記化合物(546mg、定量的)を、黄色の油状物として生成した。

#### 【0207】

中間体8

4-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸

工程1:メチル4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシラート

37%塩酸水溶液(36mL)中のメチル4-ヒドロキシキノリン-2-カルボキシラート(CAS-RN 5965-59-3; 1.0g、4.92mmol)の溶液を、水素雰囲気(4bar)下で、酸化プラチナ(I V)(124mg)の存在下において、室温で攪拌した。72時間後、不溶性物質を、珪藻土によるろ過により除去した。ろ液を蒸発させて、標記化合物(1.06g、69%)を生成した。白色の固体、MS:208.3(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0208】

工程2:メチル4-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシラート

メチル4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシラ

10

20

30

40

50

ートから、中間体2、工程1と同様にして、標記化合物を生成した。白色の固体、MS:236.3(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0209】

工程3：4-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸  
エタノール(2mL)及び水(2mL)中のメチル4-エトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシラート(156mg、663μmol、当量：1.00)の混合物を、2時間加熱還流した。ついで、大部分のエタノールを留去した。残った水溶液を、pH1に酸性化し、ついで、蒸発乾固させた。残留物を、ジクロロメタンに懸濁させた。ついで、不溶性物質を、ろ過により除去した。ろ液を蒸発させて、標記化合物(172mg、定量的)を生成した。白色の固体、MS:222.3(M+H)<sup>+</sup>。10

#### 【0210】

##### 中間体9

4-イソプロポキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸

工程1：メチル4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート  
炭酸カリウム(651mg、4.71mmol)及び2-ヨードプロパン(275mg、1.57mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(9mL)中のメチル4-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート(CAS-RN 77140-48-8；300mg、1.57mmol)の溶液に、0で加えた。反応混合物を、0で16時間攪拌し、ついで、水と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、淡褐色の油状物を与えた。クロマトグラフィー(シリカゲル；ヘプタン-酢酸エチル勾配)により、標記化合物(280mg、77%)を生成した。白色の固体、MS:232.2(M-H)<sup>-</sup>。20

#### 【0211】

工程2：メチル4-イソプロポキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキシラート

炭酸カリウム(296mg、2.14mmol)及びヨードメタン(183mg、1.29mmol)を、アセトン(2.5mL)中のメチル4-イソプロポキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート(100mg、429μmol)の溶液に加えた。反応混合物を、16時間加熱還流し、ついで、水と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、淡褐色の油状物を与えた。クロマトグラフィー(シリカゲル；ヘプタン-酢酸エチル勾配)により、標記化合物(102mg、96%)を生成した。無色の油状物、MS:248.2(M-H)<sup>-</sup>。30

#### 【0212】

工程3：4-イソプロポキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸

メチル4-イソプロポキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキシラートから、中間体2、工程2と同様にして、標記化合物を生成した。オフホワイトの固体、MS:232.2(M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0213】

##### 中間体10

4-フルオロ-1H-ベンゾ[b][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸40

工程1：5-ブロモ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール水(15mL)及び酢酸(5mL)中の4-ブロモ-3-フルオロベンゼン-1,2-ジアミン(1.50g、7.32mmol)の淡褐色の懸濁液に、水(1.5mL)中の亜硝酸ナトリウム(555mg、8.05mmol)の溶液を、0で滴下した。0で1時間後、反応混合物を、85に1時間加熱した。冷却後、反応混合物を、水と酢酸エチルで分液した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、標記化合物(1.53g、97%)を生成した。褐色の固体、MS:214.1(M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0214】

工程2：メチル4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキシラート50

メタノール(5mL)中の5-ブロモ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(415mg、1.92mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(I I)ジクロリドジクロロメタン錯体(63.4mg、76.8 $\mu$ mol)及びトリエチルアミン(253mg、2.50mmol)の溶液を、水素雰囲気(70bar)下において、110°で18時間攪拌した。冷却後、反応混合物を蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー(シリカゲル；ジクロロメタンからジクロロメタン/メタノール95:5への勾配)により精製して、標記化合物(127mg、31%)を生成した。赤色の固体、MS:194.2(M-H)<sup>+</sup>。

## 【0215】

工程3: 4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸 10

メチル4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキシラートから、中間体3と同様にして、標記化合物を生成した。褐色の固体、MS:180.2(M-H)<sup>+</sup>。

## 【0216】

## 中間体11

(+)-(R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸

固定相としてChiraldak ADカラムそして移動相としてヘプタン/エタノール3:2を使用して、ラセミ体である4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボン酸(CAS-RN 33062-47-4; 1.10g、6.58mmol)を、分取HPLCにより分離した。これにより、より速く溶出した(+)-(R)-エナンチオマー(452mg、41%)、続けて、より遅く溶出した(-)-(S)-エナンチオマー(381mg、35%)を生成した。白色の固体、MS:166.2(M-H)<sup>+</sup>。

## 【0217】

## 中間体12

(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-スルホニル)-オクタヒドロ-シクロブタ[1,2-c;3,4-c']ジピロール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(1mL)中の4'-フルオロビフェニル-4-スルホニルクロリド(CA-S-RN 116748-66-4; 42.9mg、15.8 $\mu$ mol)の溶液を、ジクロロメタン(1mL)中の(3aR,3bS,6aR,6bS)-オクタヒドロ-シクロブタ[1,2-c;3,4-c']ジピロール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル塩酸塩(中間体13; 29mg、10.6 $\mu$ mol)及びピリジン(25.0mg、31.7 $\mu$ mol)の溶液に、室温で加えた。2時間後、反応混合物を、真空下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(シリカゲル；ヘプタン-酢酸エチル勾配)により精製して、標記化合物(30mg、60%)を生成した。白色の固体、MS:394.6(M+Me<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>O+Na<sup>+</sup>)。

## 【0218】

## 中間体13

(3aR,3bS,6aR,6bS)-オクタヒドロ-シクロブタ[1,2-c;3,4-c']ジピロール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル塩酸塩 40

工程1:(3aS,3bS,6aR,6bR)-オクタヒドロ-シクロブタ[1,2-c;3,4-c']ジピロール-2,5-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルエステル

クロロホルム(3mL)中の(3aS,3bS,6aR,6bR)-デカヒドロ-シクロブタ[1,2-c;3,4-c']ジピロール(中間体1; 100mg、72.4 $\mu$ mol)の溶液に、クロロホルム(3mL)中のジ-tert-ブチルジカルボナート(474mg、2.17mmol)の溶液を滴下した。2時間後、反応混合物を蒸発させ、残留物を、クロマトグラフィーに付して(シリカゲル；ヘプタン-酢酸エチル勾配)、標記化合物(222mg、91%)を生成した。白色の固体、MS:338.6(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0219】

工程 2 : ( 3 a R , 3 b S , 6 a R , 6 b S ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩

塩酸溶液 ( 2 - プロパノール中 5 ~ 6 M、90 μL、0.45 mmol) を、酢酸エチル ( 2 mL) 中の ( 3 a S , 3 b S , 6 a R , 6 b R ) - オクタヒドロ - シクロブタ [ 1 , 2 - c ; 3 , 4 - c ' ] ジピロール - 2 , 5 - ジカルボン酸 ジ - tert - ブチルエステル ( 76 mg、225 μmol) の溶液に、0 で加えた。反応混合物を、室温で 3 日間攪拌した。ついで、沈殿物を、ろ過により収集し、乾燥させて、標記化合物 ( 33 mg、48%) を与えた。白色の固体、MS:239.6(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【 0 2 2 0 】

##### 実施例 A

10

式 ( I ) で示される化合物を、下記組成の錠剤の製造用の活性成分として、それ自体公知の方法で使用することができる。

##### 1 錠剤当たり

活性成分	200 mg
微晶質セルロース	155 mg
トウモロコシデンプン	25 mg
タルク	25 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20 mg
	425 mg

#### 【 0 2 2 1 】

20

##### 実施例 B

式 ( I ) で示される化合物を、下記組成のカプセル剤の製造用の活性成分として、それ自体公知の方法で使用することができる。

##### 1 カプセル剤当たり

活性成分	100.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
タルク	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	220.0 mg

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/422
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/04
			A 6 1 P	37/06

(72)発明者 ディ・ジョルジオ,パトリック

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーエン、ヴァイルシュトラーセ 12

(72)発明者 ヘルト,ジェローム

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 8 バーゼル、レッテラーシュトラーセ 15

(72)発明者 ルドルフ,マルクス

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 9 バーゼル、レーヴェンベルクシュトラーセ 21

(72)発明者 ワン,リーシャ

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーエン、レーベンシュトラーセ 10

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2015-531360 (JP, A)

特表2015-519380 (JP, A)

特表2012-522734 (JP, A)

国際公開第2013/054185 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )