

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7162622号
(P7162622)

(45)発行日 令和4年10月28日(2022.10.28)

(24)登録日 令和4年10月20日(2022.10.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/38 (2006.01)

C 0 7 D 231/38

Z C S P

C 0 7 D 231/40 (2006.01)

C 0 7 D 231/40

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04

1 3 7

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

C 0 7 D 491/048

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/06

請求項の数 19 (全301頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-565399(P2019-565399)

(86)(22)出願日 平成30年5月22日(2018.5.22)

(65)公表番号 特表2020-521767(P2020-521767
A)

(43)公表日 令和2年7月27日(2020.7.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/033964

(87)国際公開番号 WO2018/217809

(87)国際公開日 平成30年11月29日(2018.11.29)

審査請求日 令和3年5月19日(2021.5.19)

(31)優先権主張番号 62/510,223

(32)優先日 平成29年5月23日(2017.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 591143065

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

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100156476

弁理士 潮 太朗

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 グライス, チェリル エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
最終頁に続く

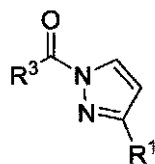
(54)【発明の名称】 ピラゾールMAGL阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】

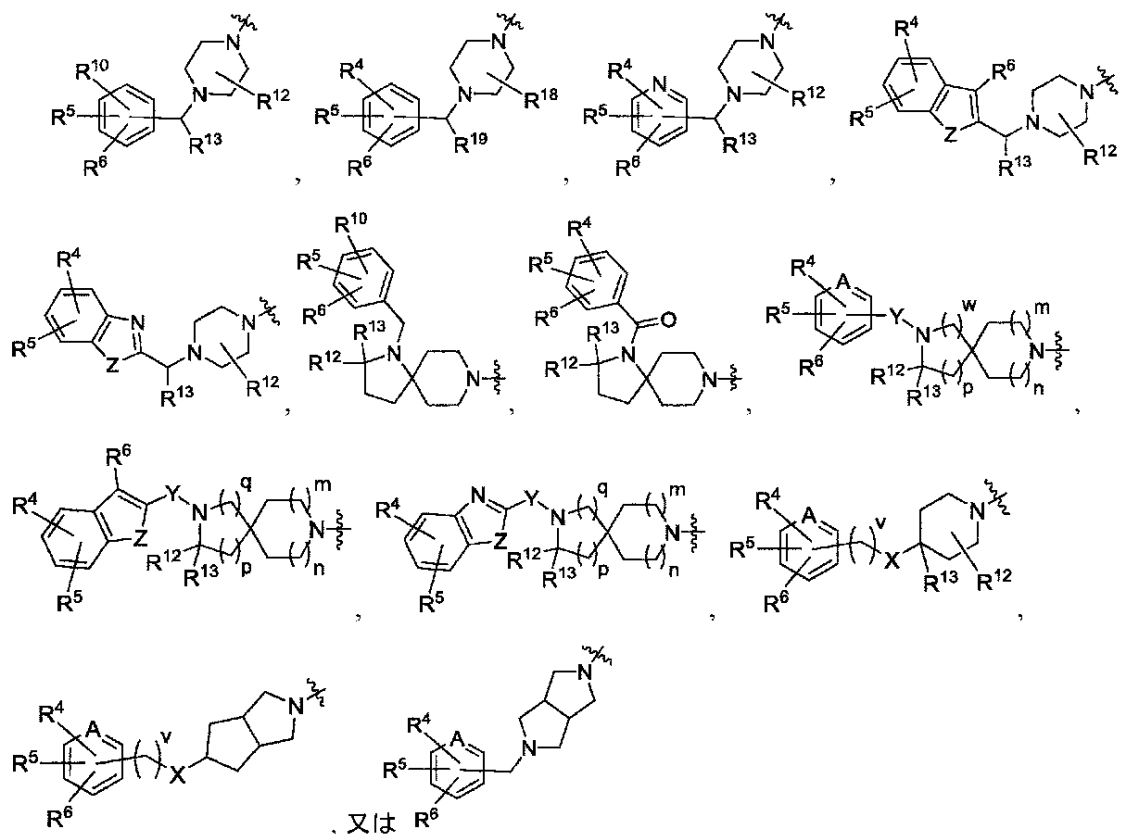


式(I)

(式中、

R¹は、-N(R²)C(O)R¹⁵又は-N(H)SO₂R¹⁵であり；R²は、H又はC₁~6アルキルであり；R³は、

【化 2】



10

20

であり；

Aは、N又はC (H) であり；

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

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{20})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

30

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

40

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

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

R^{10} は、 $-O-C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル- CO_2H 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 又は $-SO_2R^{17}$ であり；

50

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

R^{13} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2 R^8$ 、 $-C(O)NR^8 R^9$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

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

R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{18} 及び R^{19} は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、両方ともHであることはなく；

R^{20} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

v は、0又は1であり；

n は、0又は1であり；

m は、0又は1であり；

p は、0、1又は2であり；

q は、0、1又は2であり；及び

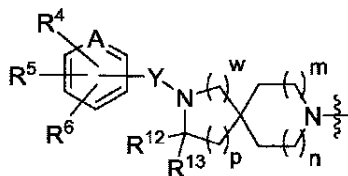
w は、1又は2である）

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

【請求項2】

R^3 は、

【化3】



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

【請求項3】

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

【請求項4】

Aは、C(H)である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

Yは、 $-CH_2-$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項6】

R^6 は、Hである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項7】

R^{13} は、Hである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

10

20

30

40

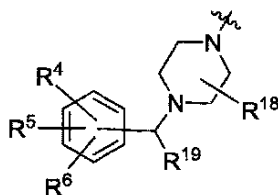
50

R^{12} は、Hである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

R^3 は、

【化4】



10

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

【請求項10】

R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

20

【請求項11】

R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項12】

R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

30

【請求項13】

R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項14】

R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

40

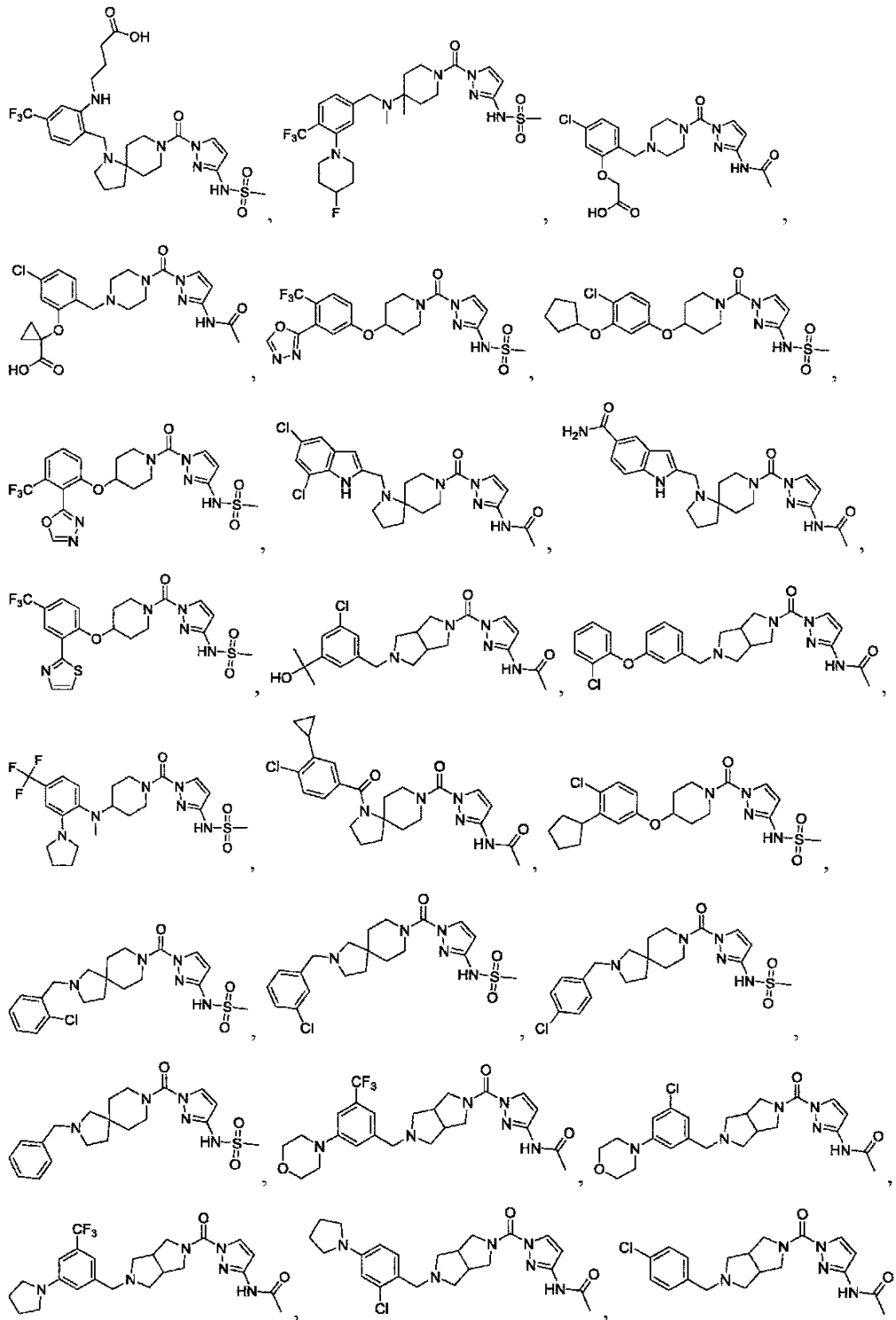
【請求項15】

R^5 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル又は $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩。

【請求項16】

50

【化 5】



10

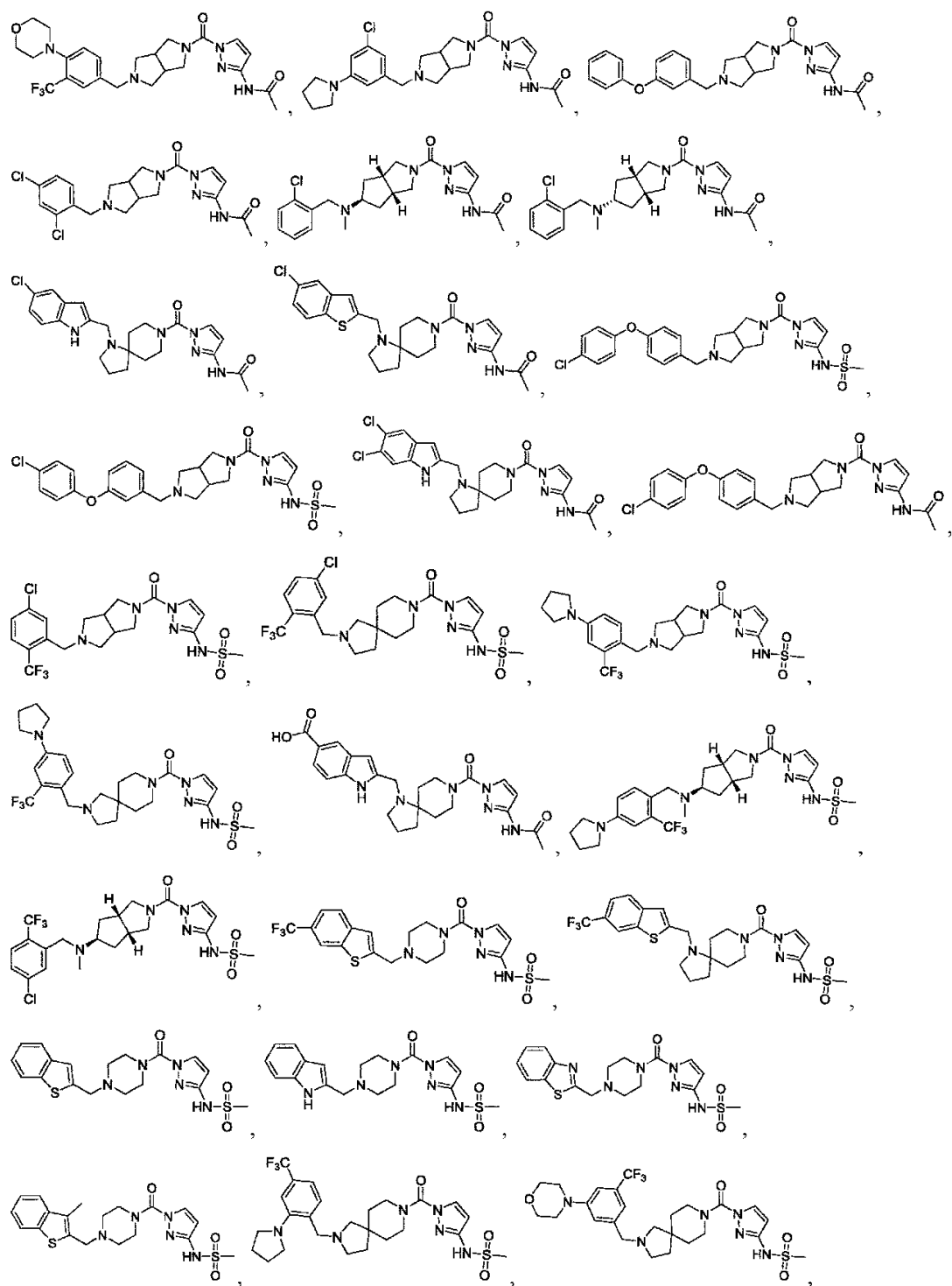
20

30

40

50

【化 6】



10

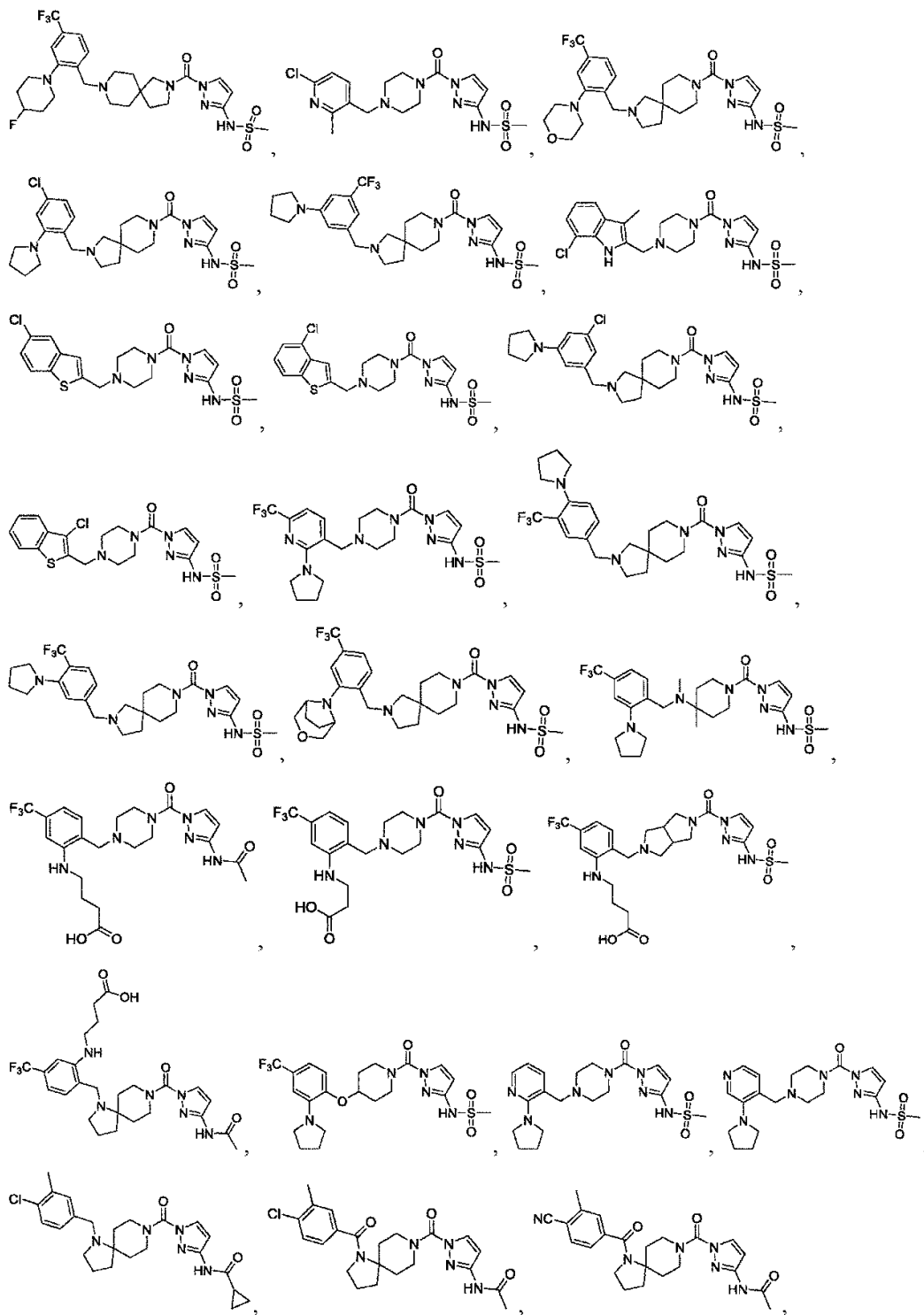
20

30

40

50

【化 7】



10

20

30

40

50

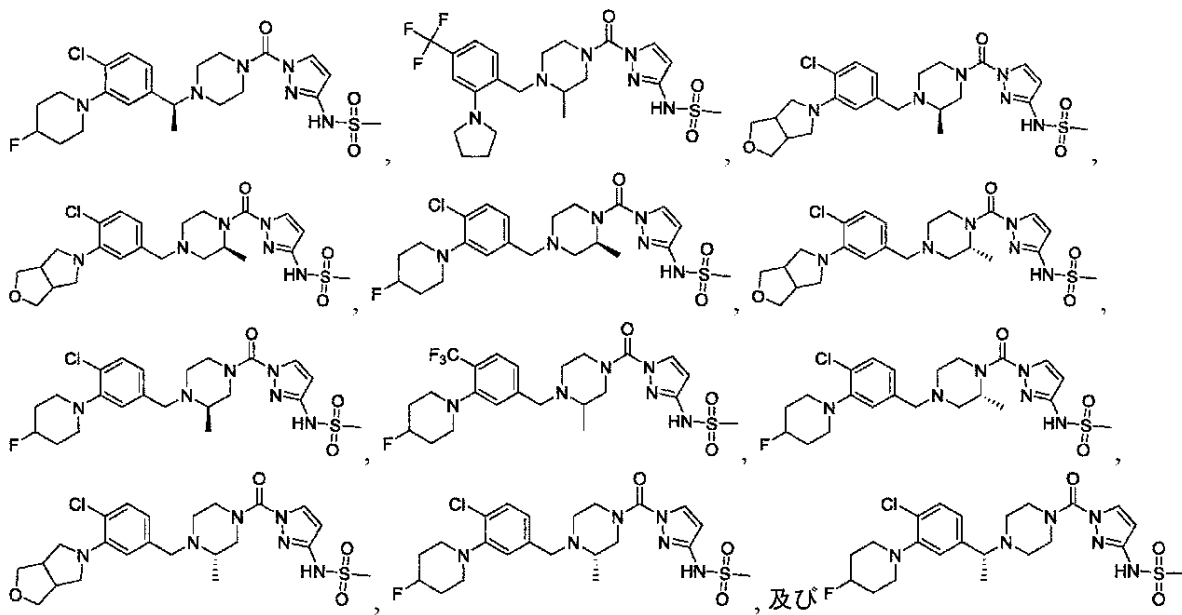
Figure 1 shows 24 chemical structures, labeled 'a' through 'x', arranged in a 6x4 grid. Each structure is a derivative of a piperazine core, often substituted with a pyrazole ring and a sulfonamide group. The structures vary in their side chains, including cyclopentyl, cyclohexyl, and various substituted benzyl groups. Some structures feature a carboxylic acid group, while others have a sulfonamide group. The structures are labeled with 'a' through 'x' in the bottom right corner of each structure's bounding box.

40

Chemical structures of various compounds, including substituted benzimidazoles, pyrazoles, and triazoles, are shown. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some structures having a comma (,) following them, indicating they are part of a larger set of compounds. The structures include various functional groups such as amides, sulfonamides, and fluorinated groups.

50

【化 10】



10

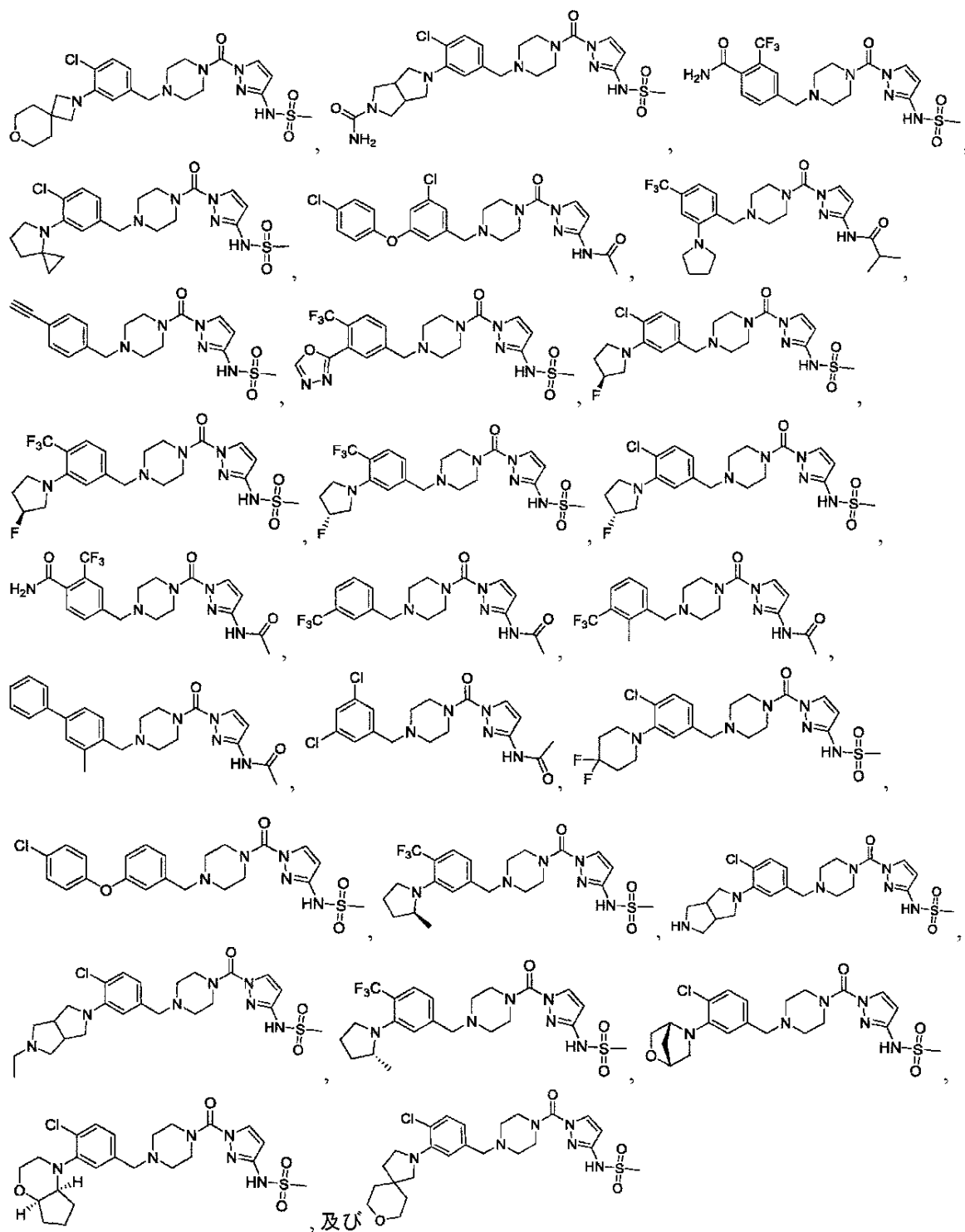
20

30

40

50

【化 1 1】



10

20

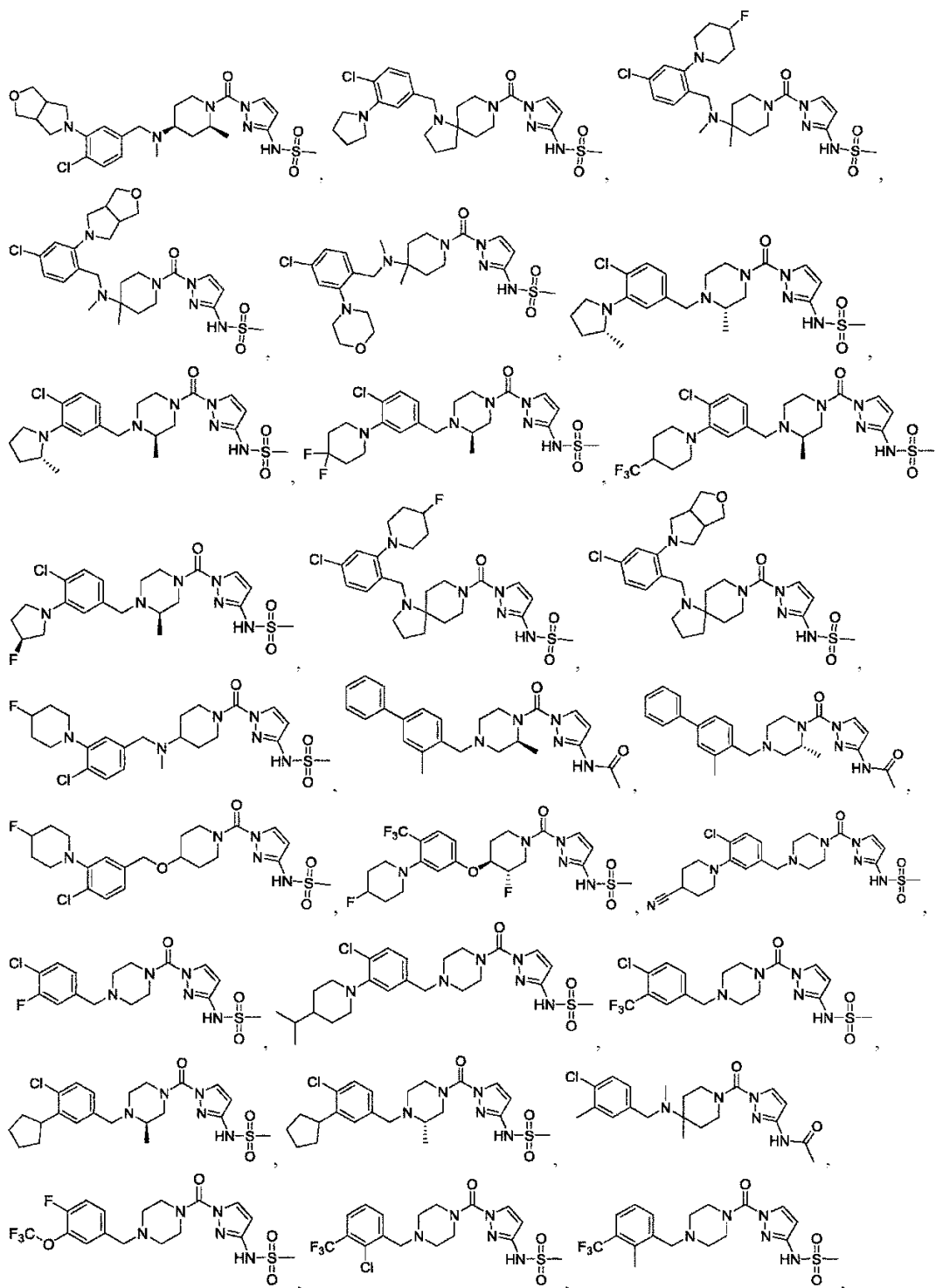
30

40

50

50

【化 1 3】



10

20

30

40

50

ト症候群、持続性運動チック障害、持続性音声チック障害及び過敏性腸症候群に関連する腹痛から選択される、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、全体が参照により本明細書に援用される、2017年5月23日に出願された米国仮特許出願第62/510,223号明細書の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

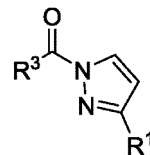
【0003】

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

【0004】

一態様において、式(I)：

【化1】



式(I)

(式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^3 は、

10

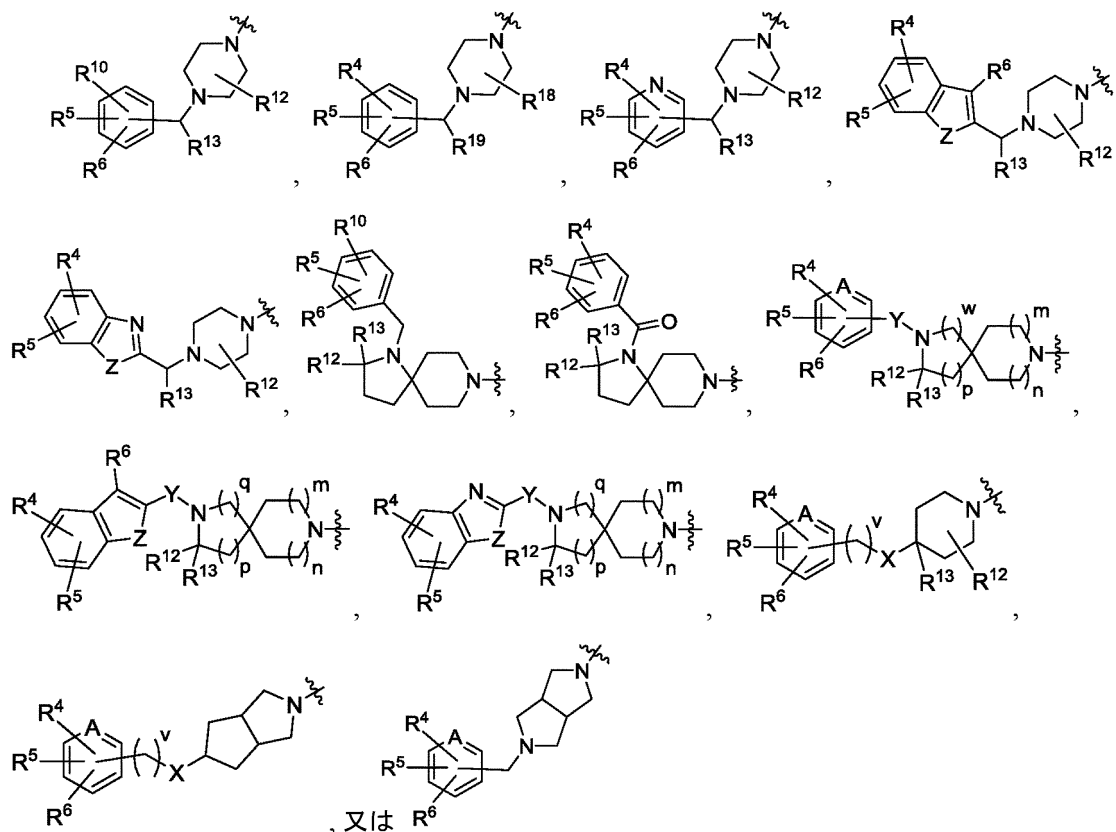
20

30

40

50

【化 2】



であり；

Aは、N又はC(H)であり；

Xは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})-$ 又は $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})\text{CH}_2-$ であり；

Yは、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

Zは、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^{20})-$ であり；

R⁴は、H、ハロゲン、 $-\text{OR}^7$ 、C₁~6アルキル、C₁~6アルキル-OH、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1\sim 6$ アルキル-CO₂H、 $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_1\sim 6$ アルキル-C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、C₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_1\sim 6$ アルキル-C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、C₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換され；

R⁵は、H、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ又はフェニルであり；

R⁶は、H、ハロゲン又はC₁~6アルキルであり；

R⁷は、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換され；

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

R¹⁰は、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1\sim 6$ アルキル-CO₂H、 $-\text{O}-\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル-CO₂H、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1\sim 6$ アルキル-CO₂H又は $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ であり；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^{13} は、H又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C_{1\sim6}$ アルキル $-OH$ 、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル $-OH$ 、 $-SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；

R^{18} 及び R^{19} は、独立して、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、両方ともHであることはなく；

R^{20} は、H又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

v は、0又は1であり；

n は、0又は1であり；

m は、0又は1であり；

p は、0、1又は2であり；

q は、0、1又は2であり；及び

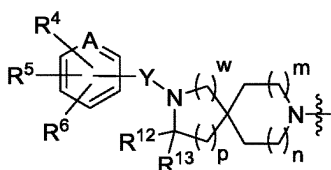
w は、1又は2である）

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

【0005】

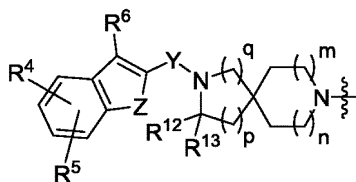
ある実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^3 は、

【化3】



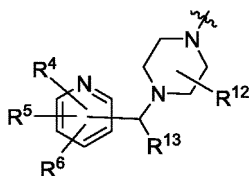
である）である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、pは、1であり、及びwは、1である）である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、0であり、nは、1であり、pは、1であり、及びwは、2である）である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、 $C(H)$ ）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

【化 4】



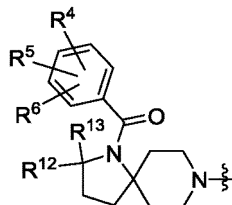
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、1である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、0であり、nは、1であり、qは、2であり、及びpは、1である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、0であり、及びpは、2である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、0である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－S－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－N（H）－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Yは、－CH₂－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Yは、－C（O）－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

【化 5】



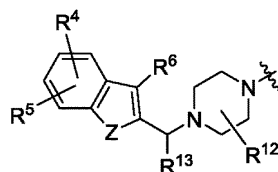
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

【化 6】



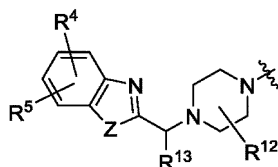
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁶は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

【化 7】



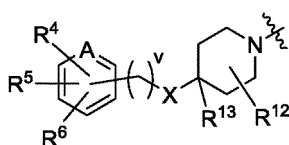
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^3 は、

【化 8】



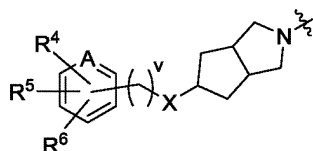
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－S－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－N（H）－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－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

【化 9】



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、－CH₃である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^3 は、

【化 10】



10

20

30

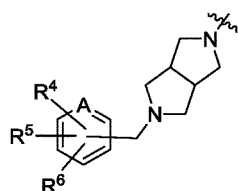
40

50

である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 v は、0である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 v は、1である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 X は、 $-O-$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 X は、 $-N(CH_3)-$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^3 は、

10

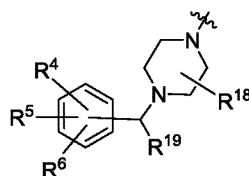
【化11】



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

20

【化12】



30

である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{18} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{18} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{19} は、 H である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{18} は、 H であり、及び R^{19} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^6 は、 H である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル- OH 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロ

40

50

シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル $-CO_2H$ 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル $-CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6 \sim 10$ アリールである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、非置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、

10

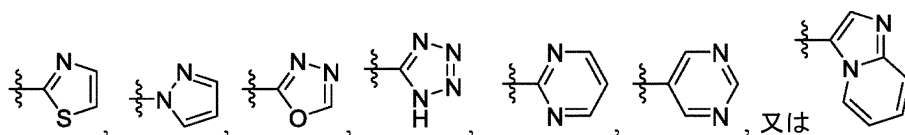
20

30

40

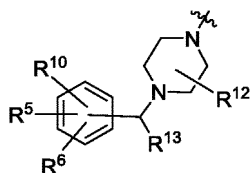
50

【化 1 4】



である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、 $-C(O)NH_2$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R³は、

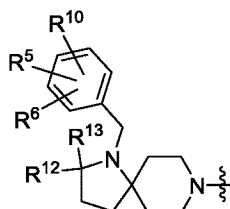
【化 15】



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

10

【化 16】



である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R¹⁰ は、-O-C₁~6アルキル-CO₂Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R¹⁰ は、-OCH₂CO₂H又は-OCH₂CH₂CH₂CO₂Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R¹⁰ は、-N(H)-C₁~6アルキル-CO₂Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R¹⁰ は、-N(H)CH₂CO₂H、-N(H)CH₂CH₂CO₂H又は-N(H)CH₂CH₂CH₂CO₂Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁶ は、Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁵ は、H、-CN、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル又はC₁~6ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁵ は、Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁵ は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁵ は、-Clである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁵ は、C₁~6ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁵ は、-CF₃である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R¹ は、-N(R²)C(O)R¹⁵である)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R² は、Hである)である。別の実施形態において、式 (I) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異

20

30

40

50

性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。

10

【0006】

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

【0007】

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

20

【0008】

別の実施形態において、患者の疾病又は疾患を治療する方法であって、それを必要としている患者に、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を投与する工程を含み、疾病は、片頭痛、てんかん／発作性障害、視神経脊髄炎（NMO）、トゥレット症候群、持続性運動チック障害、持続性音声チック障害及び過敏性腸症候群に関連する腹痛から選択される、方法である。別の実施形態において、片頭痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、てんかん／発作性障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、視神経脊髄炎（NMO）の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、トゥレット症候群の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、持続性運動チック障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド若しくは薬学的に許容できる塩を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、持続性音声チック障害を、それを必要としている患者において行う治療する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）の化合物又はその溶媒和物

30

40

50

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

【発明を実施するための形態】

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

定義

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

【0012】

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

【0013】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0014】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0015】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0016】

「オキサ」は、 $-O-$ ラジカルを指す。

【0017】

「オキソ」は、 $=O$ ラジカルを指す。

【0018】

「チオキソ」は、 $=S$ ラジカルを指す。

【0019】

「イミノ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0020】

「オキシモ」は、 $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0021】

「アルキル」又は「アルキレン」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せ

10

20

30

40

50

ず、1～15個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状炭化水素鎖ラジカル（例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）を指す。特定の実施形態において、アルキルは、1～13個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル）。特定の実施形態において、アルキルは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～6個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_5$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～4個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～3個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1～2個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_2$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、5～15個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_{15}$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、5～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_8$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_2 \sim C_5$ アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_5$ アルキル）。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1, 1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）及び1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合される。本明細書において特に記載されない限り、アルキル基は、以下の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （ここで、*t*は、1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ここで、*t*は、1又は2である）、 $-S(O)_tR^f$ （ここで、*t*は、1又は2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、*t*は、1又は2である）の1つ以上で任意選択的に置換され、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^f は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0022】

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

【0023】

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

テロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^f は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0024】

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

【0025】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより、芳香族単環式又は多環式炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式又は多環式炭化水素環系は、水素及び6～18個の炭素原子からの炭素のみを含有し、ここで、環系中の環の少なくとも1つが完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒュッケルの理論に従って環状の非局在化 $(4n+2)\pi$ -電子系を含む。アリール基が誘導される環系としては、限定はされないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン及びナフタレンなどの基が挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「アリール」という用語又は（例えば、「アラルキル」における）接頭語「ar-」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されるアリールラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、及び R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

【0026】

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

【0027】

「アラルキル」は、式 $-R^c-$ アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、上に定義

されるアルキレン鎖、例えばメチレン、エチレンなどである。アラルキルラジカルは、アルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述されるように任意選択的に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上述されるように任意選択的に置換される。

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

「シクロアルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、3～15個の炭素原子を有する縮合又は架橋環系を含む、安定した非芳香族単環式又は多環式炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を含む。シクロアルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合される。シクロアルキルは、飽和（すなわち単一のC-C結合のみを含む）又は部分的に不飽和（すなわち1つ以上の二重結合又は三重結合を含む）である。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～7個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル）。他の実施形態において、シクロアルキルは、3～4個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル）。部分的に不飽和のシクロアルキルは、「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルが挙げられる。多環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわちビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「シクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ここで、 t は、1又は2である）及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 t は、1又は2である）から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されるシクロアルキルラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、及び R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

【0032】

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

【0033】

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

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

「ヘテロシクロアルキル」は、2～12個の炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において特に記載されない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合、スピロ又は架橋環系を含む、単環式、二環式、三環式又は四環式環系である。ヘテロシクロアルキルラジカルにおけるヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的又は完全に飽和される。ある実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合される。このようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定はされないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル及び1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられる。本明細書において特に記載されない限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (ここで、 t は、1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (ここで、 t は、1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (ここで、 t は、1又は2である) 及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (ここで、 t は、1又は2である) から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換される、上に定義されるヘテロシクロアルキルラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合又は直鎖状若しくは分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、及

10

20

30

40

50

び R^c は、直鎖状又は分枝鎖状アルキレン又はアルケニレン鎖である。

【0037】

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

【0038】

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

【0039】

「C-ヘテロアリアル」は、上に定義されるヘテロアリアルラジカルを指し、ここで、分子の残りの部分へのヘテロアリアルラジカルの結合点は、ヘテロアリアルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上述されるように任意選択的に置換される。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

「ヘテロアリアルアルコキシ」は、式 $-O-R^c-$ ヘテロアリアル の酸素原子を介して

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

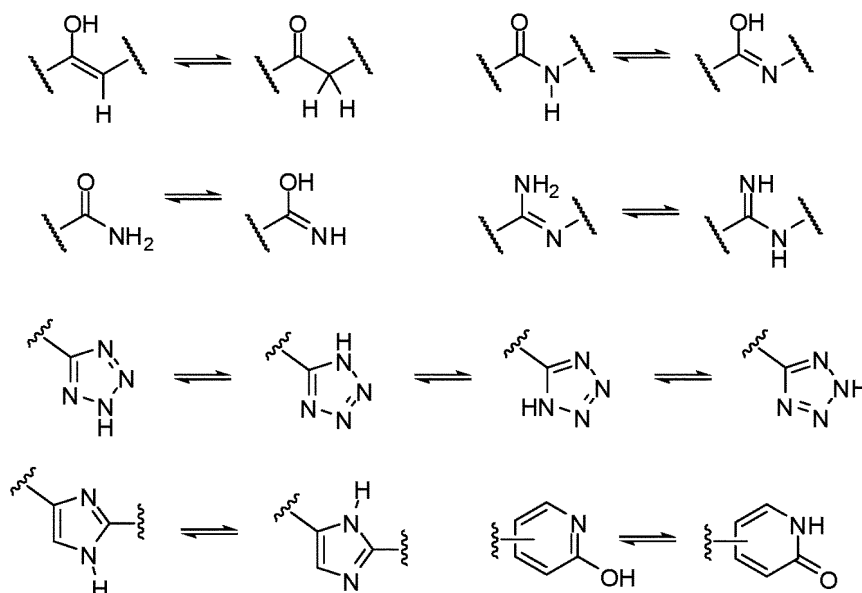
【0043】

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

【0044】

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

【化17】



【0045】

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

【0046】

「薬学的に許容できる塩」は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載

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

【0047】

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

10

20

【0048】

「薬学的に許容できる塩基付加塩」は、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない、遊離酸の生物学的効果及び特性を保持する塩を指す。これらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の添加により調製される。ある実施形態において、薬学的に許容できる塩基付加塩は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属又は有機アミンなどの金属又はアミンとともに形成される。無機塩基に由来する塩としては、限定はされないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガ

30

40

【0049】

本明細書において使用される際、「治療」若しくは「治療する」、又は「緩和する」、又は「改善する」は、本明細書において同義的に使用される。これらの用語は、治療効果及び／又は予防効果を含むが、これらに限定されない有益な又は所望の結果を得るための手法を指す。「治療効果」とは、治療される基礎疾患の根絶又は改善を意味する。また、治療効果は、患者が依然として基礎疾患に罹患しているにもかかわらず、患者に改善が観

50

察されるように、基礎疾患に関連する生理的症状の1つ以上の根絶又は改善によって達成される。予防効果については、組成物は、疾病の診断が行われていなくても、特定の疾病を発生するリスクのある患者又は疾病の生理的症状の1つ以上を報告する患者に投与される。

【0050】

化合物

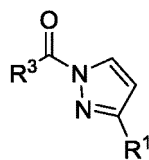
MAGLの調節剤である、本明細書に記載される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物である。ある実施形態において、化合物は、MAGLの阻害剤である。本明細書に記載される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物及びこれらの化合物を含む組成物は、疼痛の治療に有用である。ある実施形態において、本明細書に記載される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物及びこれらの化合物を含む組成物は、疼痛、多発性硬化症、アルツハイマー病及び／又は炎症性腸疾患の治療に有用である。

10

【0051】

ある実施形態において、式(I)：

【化18】



式(I)

20

(式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

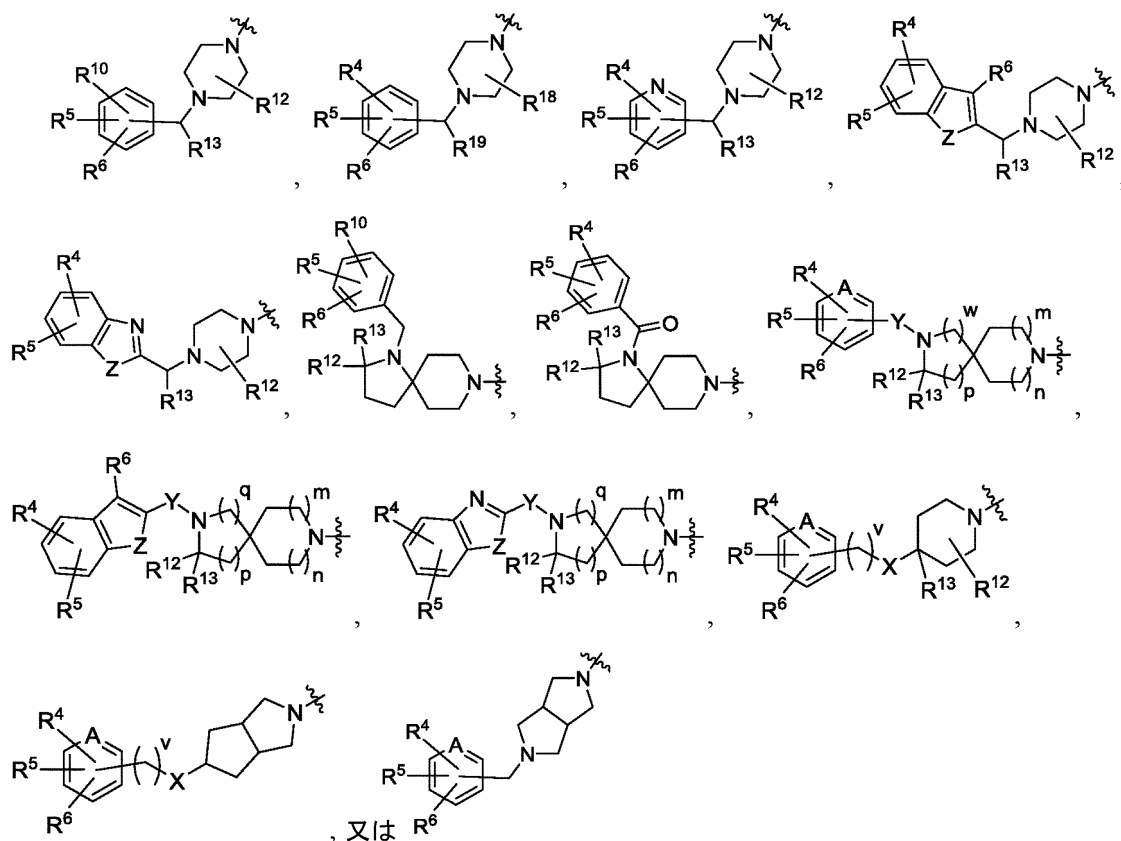
R^3 は、

30

40

50

【化 19】



10

20

であり；

Aは、N又はC(H)であり；

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

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{20})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

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

R^{10} は、 $-O-C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル- CO_2H 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ ア

30

40

50

ルキル-CO₂H又は-SO₂R¹⁷であり；

R¹²は、H、ハロゲン又はC₁~6アルキルであり；

R¹³は、H又はC₁~6アルキルであり；

各R¹⁴は、独立して、ハロゲン、-OH、オキソ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルコキシ、-C₁~6アルキル-OH、C₃~8シクロアルキル、-CO₂R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-C(O)-C₁~6アルキル、-C(O)-C₁~6アルキル-OH、-SO₂-C₁~6アルキル、-N(R⁸)SO₂-C₁~6アルキル及び-N(R⁸)C(O)-C₁~6アルキルから選択され；

R¹⁵は、C₁~6アルキル又はC₃~8シクロアルキルであり；

R¹⁶は、H、C₁~6アルキル、-C(O)-C₁~6アルキル又は-CH₂CO₂Hであり；

R¹⁷は、C₁~6アルキル又はC₃~8シクロアルキルであり；

R¹⁸及びR¹⁹は、独立して、H及びC₁~6アルキルから選択され、ここで、R¹⁸及びR¹⁹は、両方ともHであることはなく；

R²⁰は、H又はC₁~6アルキルであり；

vは、0又は1であり；

nは、0又は1であり；

mは、0又は1であり；

pは、0、1又は2であり；

qは、0、1又は2であり；及び

wは、1又は2である）

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

【0052】

別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(R²)C(O)R¹⁵である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(R²)C(O)R¹⁵であり、及びR²は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)C(O)R¹⁵であり、及びR²は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₃~8シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(R²)C(O)R¹⁵であり、及びR²は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(R²)C(O)R¹⁵であり、及びR²は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(CH₃)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(CH₃)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(CH₃)C

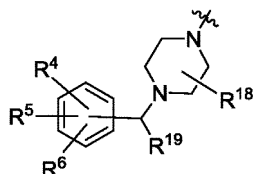
(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである)である。

10

【0053】

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

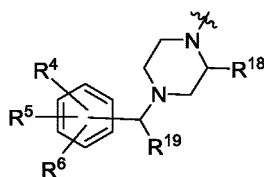
【化20】



20

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

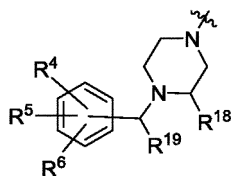
【化21】



30

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

【化22】



40

である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{18} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{18} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{19} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{18} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{19} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、

50

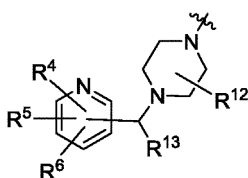
R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} は、Hであり、及び R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} は、Hであり、及び R^{19} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} 及び R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} 及び R^{19} は、 $-CH_3$ である）である。

10

【0054】

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

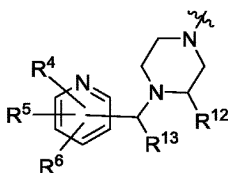
【化23】



20

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

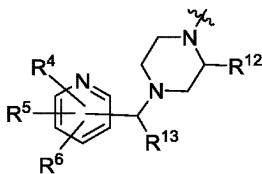
【化24】



30

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

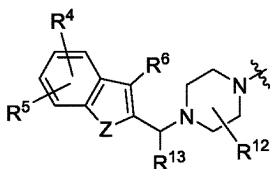
【化25】



40

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

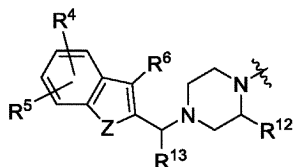
【化26】



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

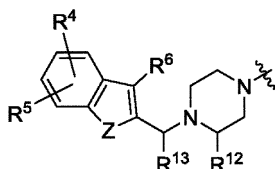
50

【化 2 7】



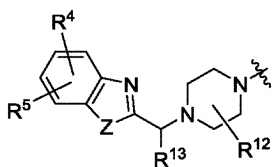
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

10



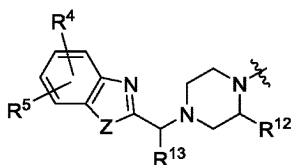
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

20



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

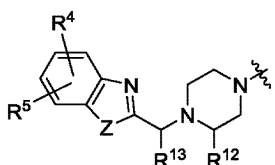
【化 3 0】



30

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

【化 3 1】



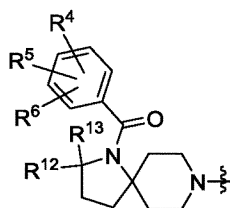
40

である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－S－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－O－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、－N（R²⁰）－である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又は

50

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

【化32】



10

である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

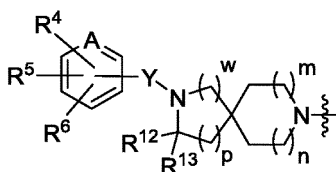
20

30

【0055】

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

【化33】

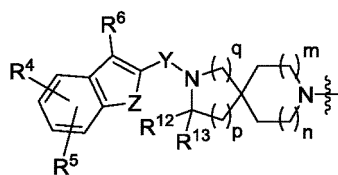


40

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

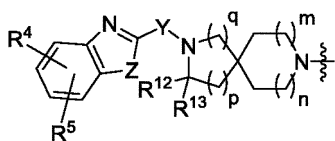
50

異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、C（H）である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Aは、Nである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、【化34】



10

である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、【化35】



20

である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-S-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-O-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-N（R²⁰）-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-N（H）-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Zは、-N（CH₃）-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Yは、-CH₂-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Yは、-C（O）-である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、1である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、0であり、nは、1であり、qは、2であり、及びpは、1である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、0であり、及びpは、2である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、1であり、nは、1であり、qは、1であり、及びpは、0である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、mは、0であり、nは、0であり、qは、2であり、及びpは

30

40

50

、1である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

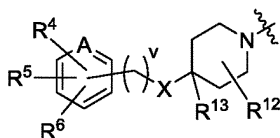
10

【0056】

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

20

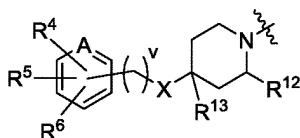
【化36】



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

30

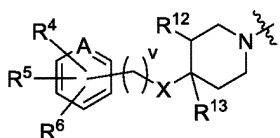
【化37】



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

40

【化38】



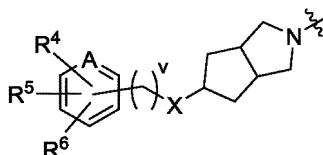
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであ

50

り、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^3 は、

【化39】

10



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-O-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-N(R^{16})-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-N(H)-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-N(CH_3)-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-CH_2N(H)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、X は、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、A は、N である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、A は、C(H) である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 v は、0 である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 v は、1 である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^3 は、

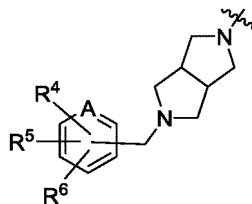
20

30

40

50

【化 40】



である)である。

【0057】

別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル $-CO_2H$ 、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル $-CO_2H$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル $-CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその

10

20

30

40

50

溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6 \sim 10$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_4 \sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_4 \sim 5$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

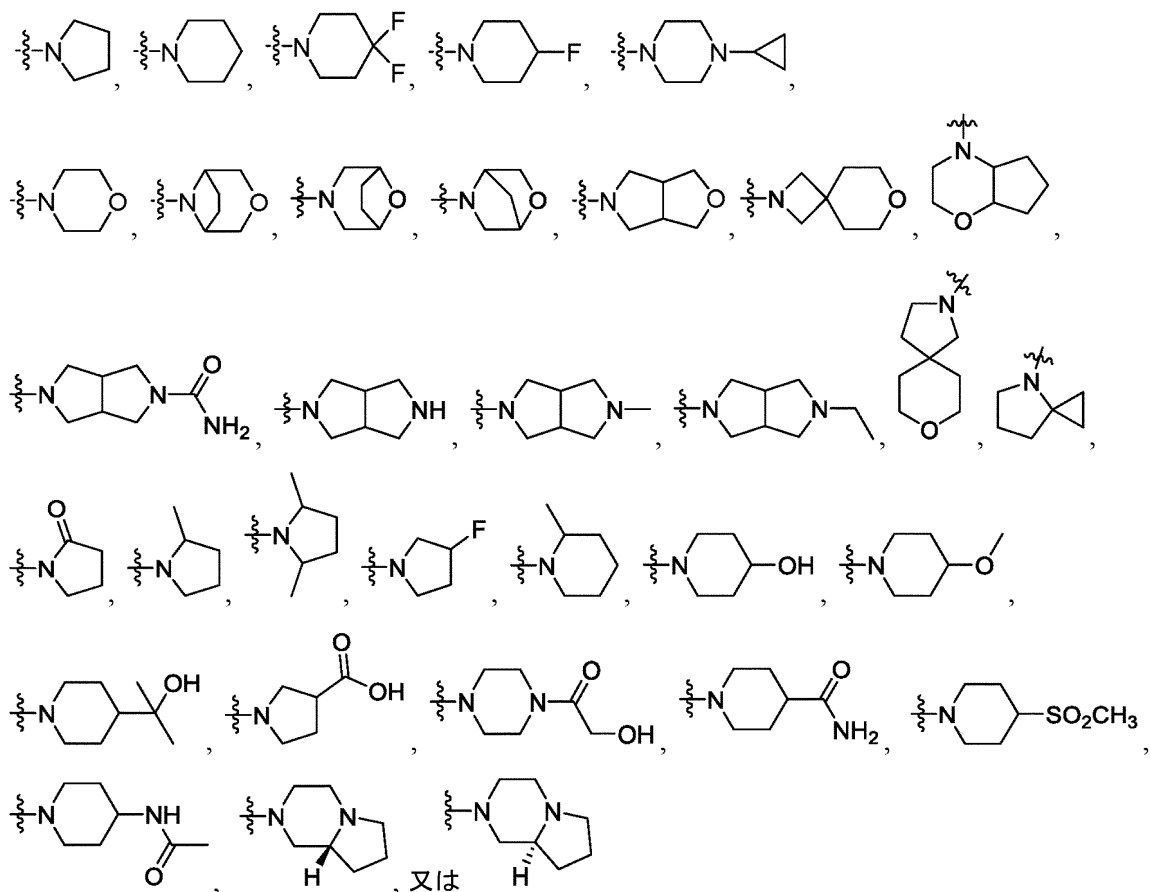
20

30

40

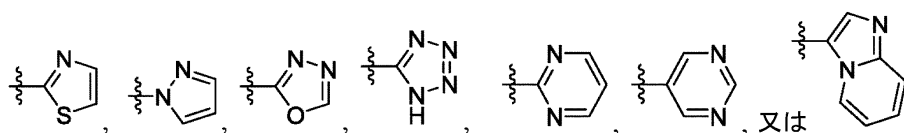
50

【化 4 1】



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{1-4} で任意選択的に置換される C_{1-9} ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 C_{1-9} ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{1-4} で置換される C_{2-9} ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{1-4} で任意選択的に置換される C_{2-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_{2-9} ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化 4 2】



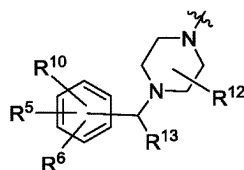
である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、

H、CN、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル又は $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-CN$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-C_1\sim6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $-F$ である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である）である。

【 0 0 5 8 】

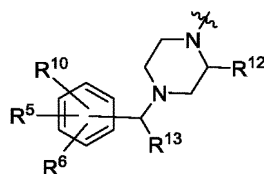
別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、

【化 4 3】

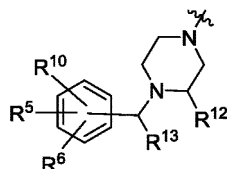


である)である。別の実施形態において、式(I)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^3 は、

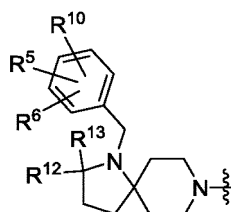
【化 4 4】



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、
【化 4 5】



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R³は、
【化 4 6】



である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、
、－O－C_{1～6}アルキル－CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－OCH₂CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－OCH₂CH₂CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－OCH₂CH₂CH₂CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－N（H）－C_{1～6}アルキル－CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－N（H）CH₂CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－N（H）CH₂CH₂CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－N（H）CH₂CH₂CH₂CO₂Hである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－O－C_{1～6}ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R¹⁰は、－OCF₃である）である。別の実施形態において、式（I）の化合物

10

20

30

40

50

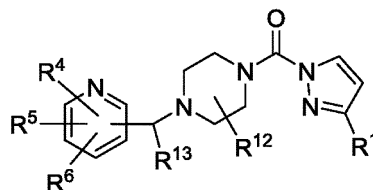
50

キシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である）である。

【0059】

別の実施形態において、式（Ia）：

【化47】



式 (Ia)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

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

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

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

R^{13} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；及び

R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）

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

【0060】

別の実施形態において、構造

10

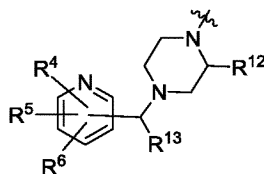
20

30

40

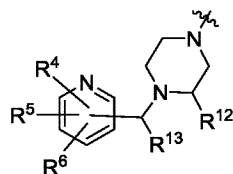
50

【化 4 8】



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

【化 4 9】



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

【0061】

別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (I a) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる

10

20

30

40

50

塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。

【0062】

別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換

10

20

30

40

50

C₃~8シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換されるC₆~10アリールである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、非置換C₃~8シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、ハロゲンで置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₂~9ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で置換されるC₂~9ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₄~5ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₄~5ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₅~9ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₅~9ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₅~9ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₅~9ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、

10

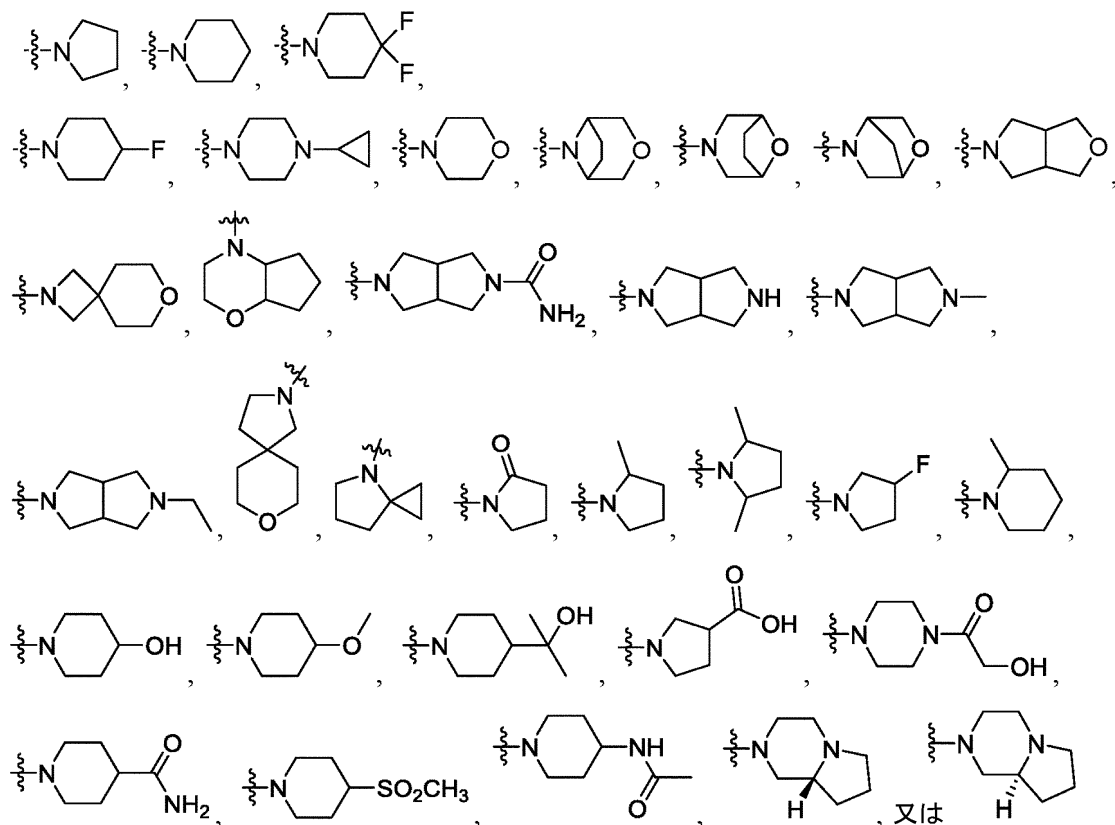
20

30

40

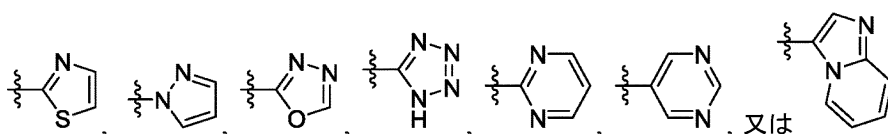
50

【化 5 0】



である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、非置換C₁～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で置換されるC₂～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₂～₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂～₉ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、

【化 5 1】



である)である。別の実施形態において、式(I a)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、H、CN、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル又はC₁~₆ハロアルコ

10

20

30

40

50

30

40

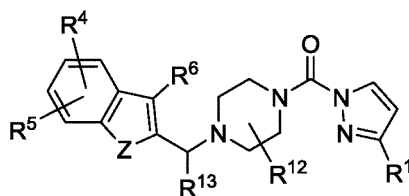
50

体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I a）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0064】

別の実施形態において、式（I b）：

【化52】



式 (Ib)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{20})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及

び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わされて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

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

R^{13} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；及び

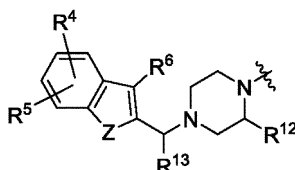
R^{20} は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルである)

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

【0065】

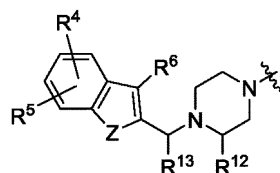
別の実施形態において、構造

【化53】



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

【化54】



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

【0066】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、 $-S-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、 $-O-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、 $-N(R^{20})-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、 $-N(H)-$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、 $-N(CH_3)-$ である) である。

【0067】

別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^{14} は、 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ である) である。別の実施形態において、式 (I b) の化合物又はその溶

媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。

【0068】

別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若

10

20

30

40

50

50

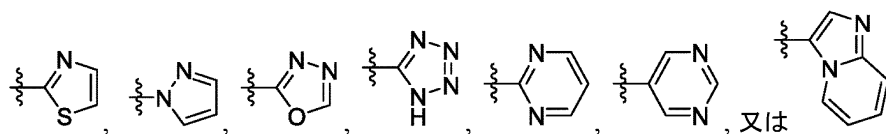
10

20



40

ル、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、
【化56】



である)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、H、CN、ハロゲン、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル又はC₁~6ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、Hである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、-CNである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、-Clである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、-Fである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、C₁~6ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、-CF₃である)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、C₁~6ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、-OCF₃である)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁶は、Hである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁶は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁶は、-Clである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁶は、-Fである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁶は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I b)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁶は、-CH₃である)である。

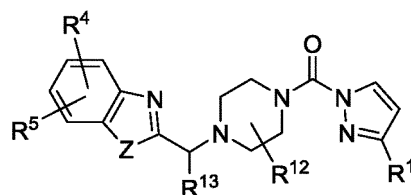
【0069】

別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I b）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0070】

別の実施形態において、式（I c）：

【化57】



式(Ic)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Zは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{20})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-S$

O_2R^{17} 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

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

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

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

R^{13} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル- OH 、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；及び

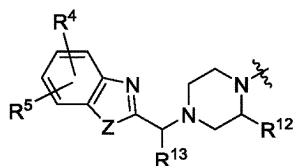
R^{20} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルである）

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

【0071】

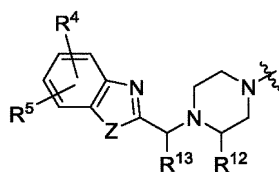
別の実施形態において、構造

【化58】



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

【化59】



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

【0072】

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

OR⁷、C₁~6アルキル-OH、-N(H)-C₁~6アルキル-CO₂H、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、-CO₂R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、ハロゲン、-OR⁷、-N(H)-C₁~6アルキル-CO₂H、C₁~6ハロアルキル、-C(O)NR⁸R⁹、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル又はC₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₂~9ヘテロシクロアルキル又はC₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-Clである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、C₁~6ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-CF₃である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-N(H)-C₁~6アルキル-CO₂Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-N(H)CH₂CO₂Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-N(H)CH₂CH₂CO₂Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-N(H)CH₂CH₂CH₂CO₂Hである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-C(O)NR⁸R⁹である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-C(O)NH₂である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、C₃~8シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷である)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、非置換C₃~8シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換されるC₆~10アリールである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、非置換C₃~8シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、-OR⁷であり、及びR⁷は、ハロゲンで置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(Ic)の化合物又はその溶

10

20

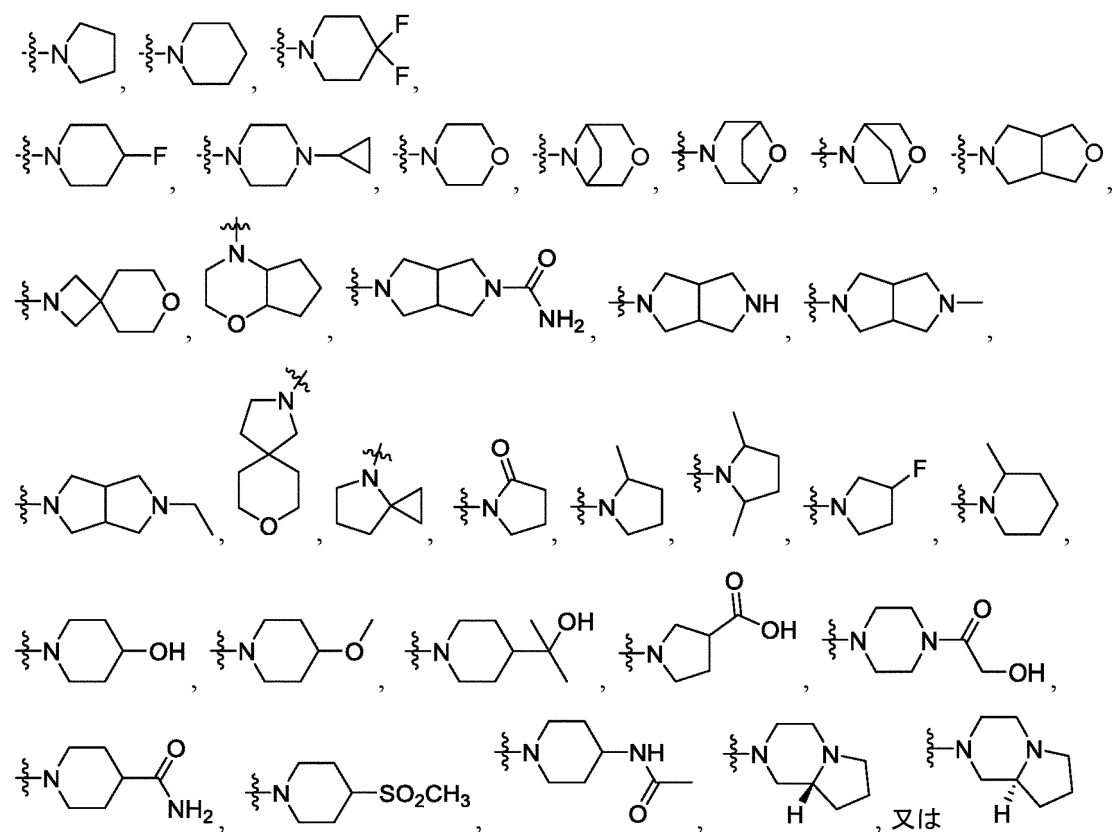
30

40

50

媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-C_1$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{4\sim5}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_{4\sim5}$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{5\sim9}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_{5\sim9}$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{5\sim9}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_{5\sim9}$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化60】



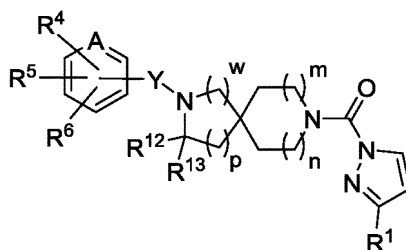
である）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物

N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I c）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0076】

別の実施形態において、式（I d）：

【化62】



式 (Id)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Aは、N又はC(H)であり；

Yは、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル

C(O)R¹⁵であり、及びR²は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(CH₃)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(CH₃)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(CH₃)C(O)R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₃~8シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)SO₂R¹⁵である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)SO₂R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)SO₂R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₃~8シクロアルキルである)である。

【0078】

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

【0079】

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

【0080】

別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Yは、-CH₂-である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Yは、-C(O)-である)である。

【0081】

別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹²は、Hである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹²は、C₁~6アルキルである)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹²は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又は

その溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0082】

別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異

性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3\sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6\sim 10$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_4\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_4\sim 5$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒

10

20

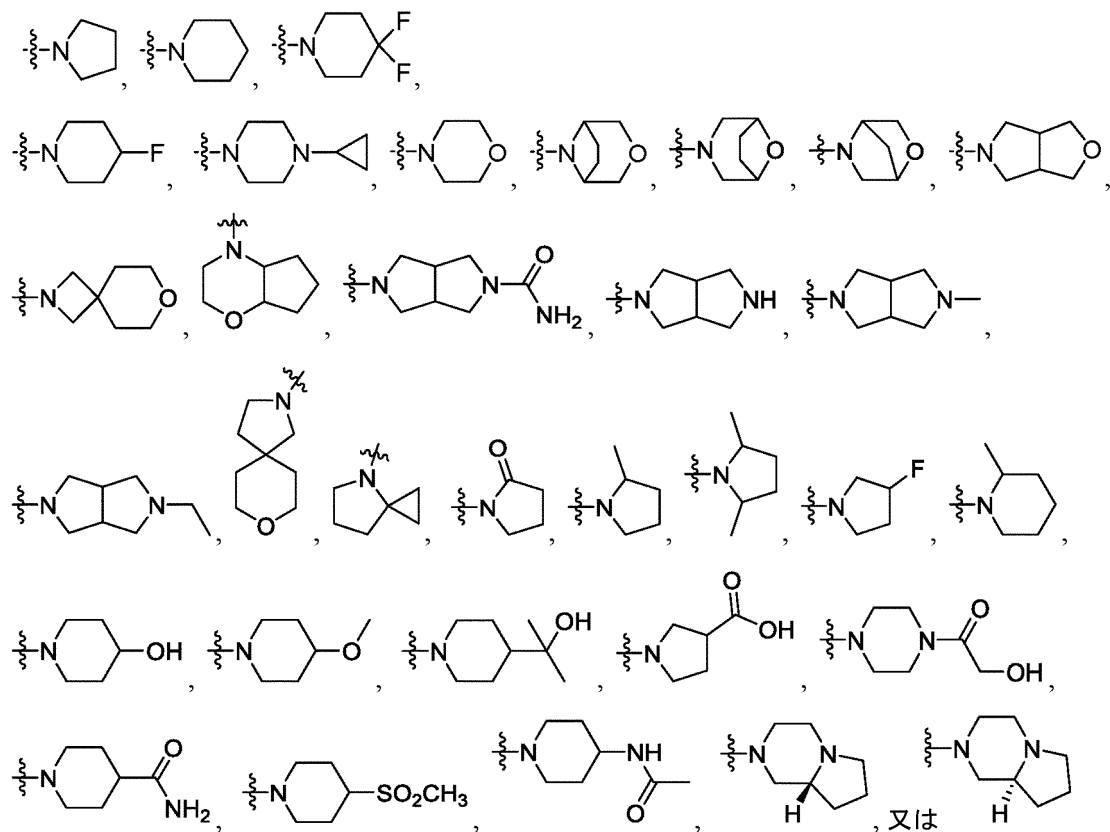
30

40

50

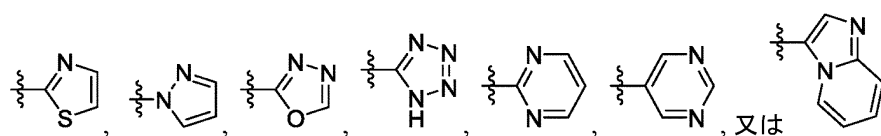
和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、

【化 6 3】



である）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、非置換C₁～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で置換されるC₂～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₂～₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂～₉ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I d）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、

【化 6 4】



である)である。別の実施形態において、式(I d)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は

30

40

【化 6 5】



(式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Z は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{20})-$ であり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

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

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

R^{13} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{20} は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

p は、0、1 又は 2 であり；及び

q は、0、1 又は 2 である)

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

【0084】

別の実施形態において、式 (Ie) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (Ie) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、Hである) である。別の実施形態において、式 (Ie) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ie) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び

別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、-S-である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、-O-である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、-N(R²⁰)-である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、-N(H)-である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、Z は、-N(CH₃)-である) である。

10

【0088】

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

20

30

40

【0089】

別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、R⁴ は、ハロゲン、-OR⁷、C₁~₆アルキル-OH、-N(H)-C₁~₆アルキル-CO₂H、C₂~₆アルキニル、C₁~₆ハロアルキル、-CO₂R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、C₃~₈シクロアルキル、C₂~₉ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀アリール又はC₁~₉ヘテロアリールであり、ここで、C₃~₈シクロアルキル、C₂~₉ヘテロシクロアルキル、C₆~₁₀ア

50

リール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル $-CO_2H$ 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル $-CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6 \sim 10$ アリールである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである)である。別の実施形態において、式(I e)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、1つ又は2

10

20

30

40

50

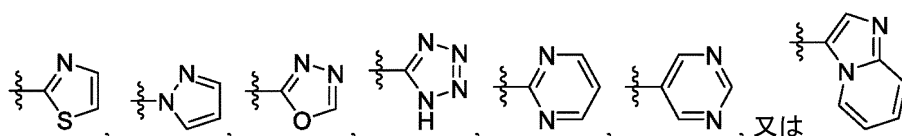
20

40

50

ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I e）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で置換されるC₂～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I e）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₂～₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂～₉ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I e）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、

【化67】

[illegible]

10

20

30

40

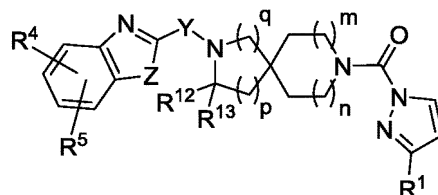
50

である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^6 は、 $-F$ である) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^6 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (I e) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である) である。

【0090】

別の実施形態において、式 (I f) :

【化68】



式 (If)

(式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Y は、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ であり；

Z は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{20})-$ であり；

R^4 は、 H 、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- OH 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル- OH 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

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

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

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

R^{13} は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- OH 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル- OH 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

10

20

30

40

50

R^{20} は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

p は、0、1 又は 2 であり；及び

q は、0、1 又は 2 である）

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

【0091】

別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)$ C(O) R^{15} である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)$ C(O) R^{15} であり、及び R^2 は、H である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)$ C(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)$ C(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)$ C(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)$ C(O) R^{15} であり、及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)$ C(O) R^{15} であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)$ C(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)$ C(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)$ C(O) R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)$ SO₂ R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)$ SO₂ R^{15} であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (If) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)$ SO₂ R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。

【0092】

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

10

別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Yは、 $-CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Yは、 $-C(O)-$ である）である。

20

50

る)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である)である。

【0096】

別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^4 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I

10

20

30

40

50

f) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6 \sim 10$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_4 \sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_4 \sim 5$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I f）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

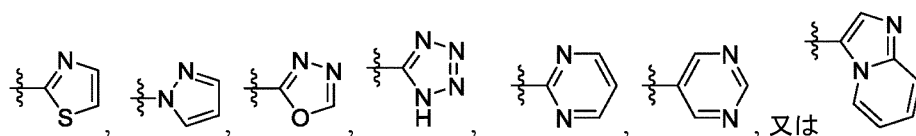
20

30

40

50

【化 7 0】



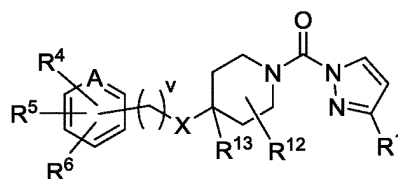
である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は

、H、CN、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル又は $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、Hである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $-CN$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $-Cl$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $-F$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $-CH_3$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $-CF_3$ である)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I f)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、 R^5 は、 $-OCF_3$ である)である。

【0097】

別の実施形態において、式(I g)：

【化71】



式(Ig)

(式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

Aは、N又はC(H)であり；

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

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

R^5 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハ

ロアルコキシ又はフェニルであり；

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^7 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール又は $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールは、1 つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{12} は、H、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^{13} は、H又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C_{1\sim6}$ アルキル $-OH$ 、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル $-OH$ 、 $-SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；及び

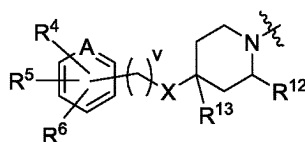
v は、0又は1である）

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

【0098】

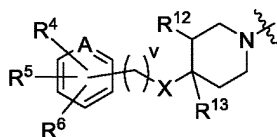
別の実施形態において、構造

【化72】



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

【化73】



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

【0099】

別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、Hである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)$

R^{15} であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。

【0100】

別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-O-$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-N(R^{16})-$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-N(H)-$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-N(CH_3)-$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-CH_2N(H)CH_2-$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、Xは、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ である）である。

【0101】

別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、

【 0 1 0 2 】

10

【 0 1 0 3 】

50

は薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3\sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6\sim 10$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_4\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_4\sim 5$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

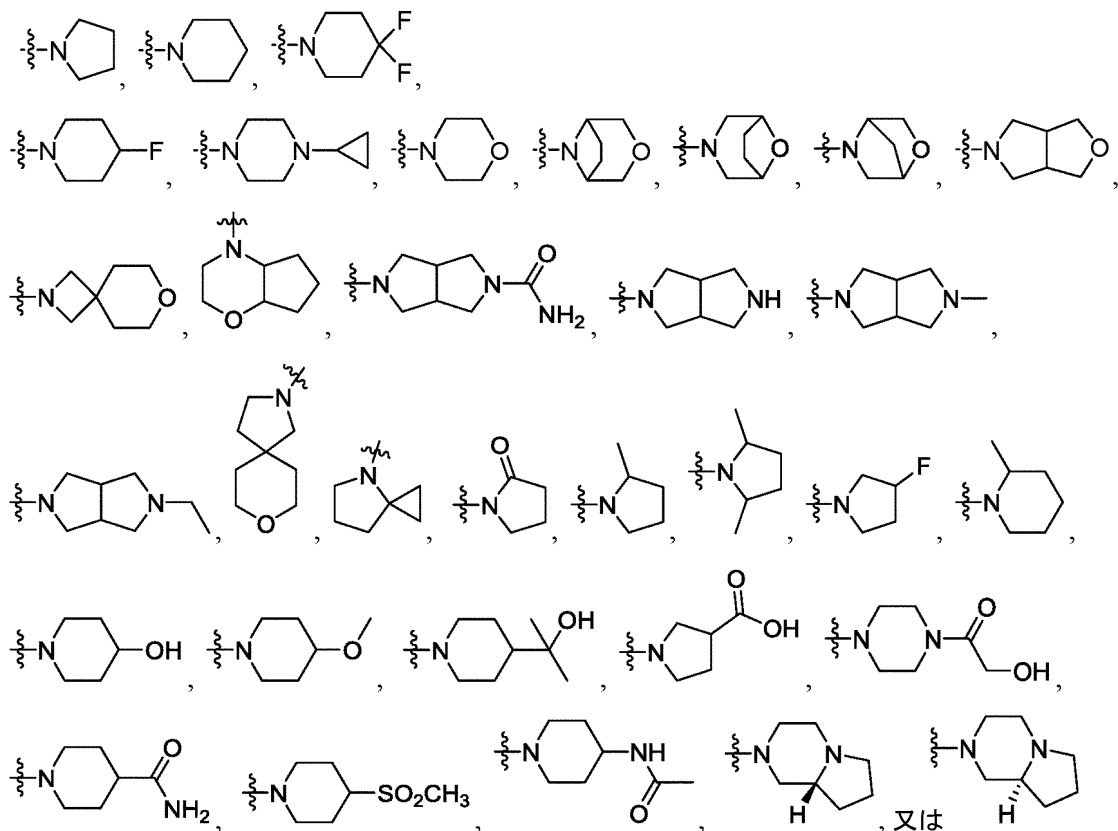
20

30

40

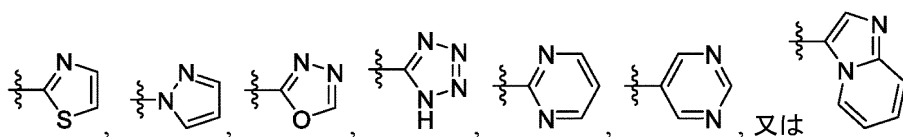
50

【化 7 4】



である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、非置換C₁～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で置換されるC₂～₉ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、1つ又は2つのR^{1 4}で任意選択的に置換されるC₂～₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂～₉ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、R⁴は、

【化 7 5】



である)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁵は、H、CN、ハロゲン、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル又はC₁~₆ハロアルコキシである)である。別の実施形態において、式(I g)の化合物又はその溶媒和物、水

[illegible]

【 0 1 0 4 】

別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形

体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形

体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 $R^{1,3}$ は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形

態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I g）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N－オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

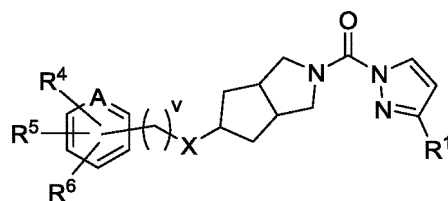
10

【0105】

別の実施形態において、式（I h）：

20

【化76】



式 (Ih)

30

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

Aは、N又はC(H)であり；

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

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

40

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

50

各 R^8 及び各 R^9 は、独立して、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択されるか；又は R^8 及び R^9 は、それらが結合される窒素と一緒に組み合わせられて、ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C_{1\sim6}$ アルキル $-OH$ 、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル $-OH$ 、 $-SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_{1\sim6}$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；

R^{16} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル又は $-CH_2CO_2H$ であり；

R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；及び

v は、0 又は 1 である）

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

【0106】

別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、H である）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Ih) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-$

N(H)SO₂R¹⁵であり、及びR¹⁵は、-CH₃である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R¹は、-N(H)SO₂R¹⁵であり、及びR¹⁵は、C₃~8シクロアルキルである)である。

【0107】

別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-O-である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-N(R¹⁶)-である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-N(H)-である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-N(CH₃)-である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-CH₂N(R¹⁶)CH₂-である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-CH₂N(H)CH₂-である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、Xは、-CH₂N(CH₃)CH₂-である)である。

【0108】

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

【0109】

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

【0110】

別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、ハロゲン、-OR⁷、C₁~6アルキル-OH、-N(H)-C₁~6アルキル-CO₂H、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、-CO₂R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール又はC₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、ハロゲン、-OR⁷、-N(H)-C₁~6アルキル-CO₂H、C₁~6ハロアルキル、-C(O)NR⁸R⁹、C₃~8シクロアルキル、C₂~9ヘテロシクロアルキル又はC₁~9ヘテロアリールであり、ここで、C₂~9ヘテロシクロアルキル又はC₁~9ヘテロアリールは、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換される)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、ハロゲンである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立

体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6 \sim 10$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_4 \sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_4 \sim 5$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリン

10

20

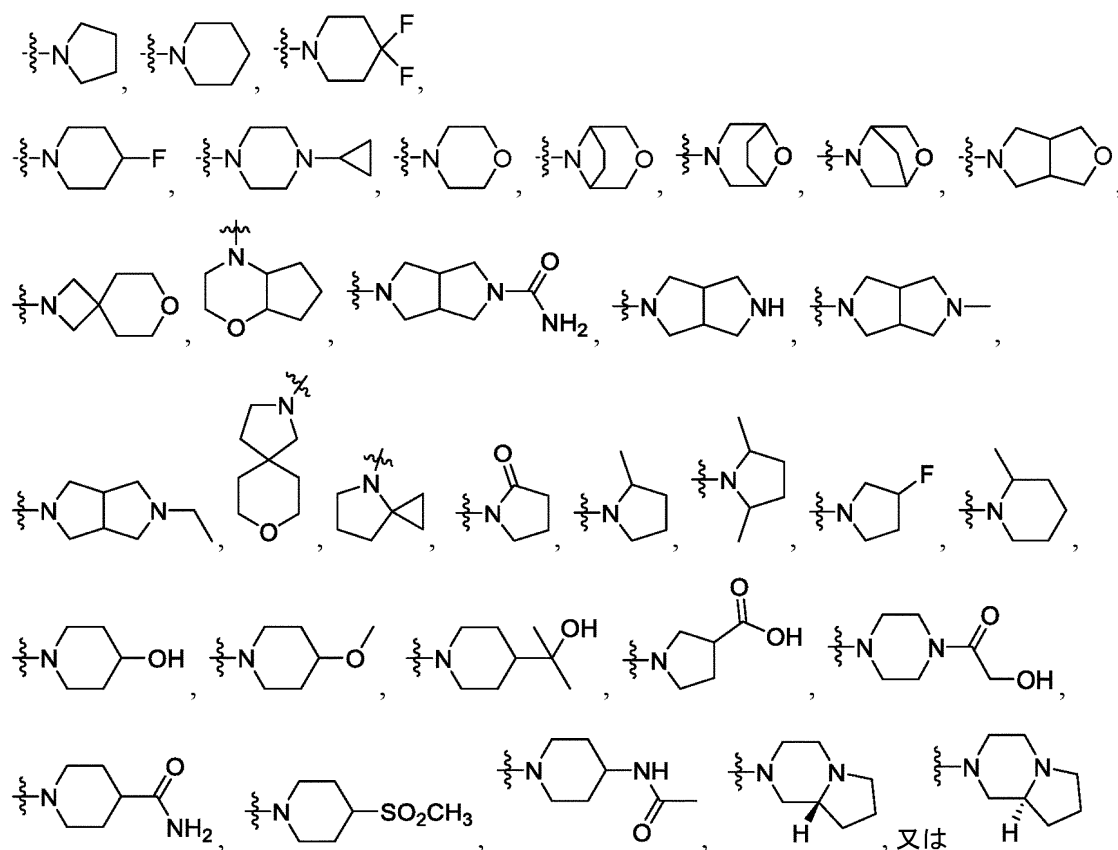
30

40

50

から選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I h）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化 7 7】



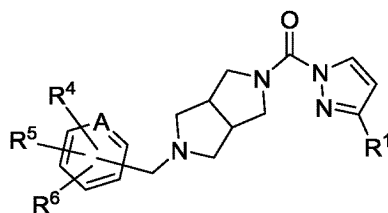
である)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₁~₉ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、非置換C₁~₉ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で置換されるC₂~₉ヘテロアリールである)である。別の実施形態において、式(Ih)の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩(式中、R⁴は、1つ又は2つのR¹⁴で任意選択的に置換されるC₂~₉ヘテロアリールであり、ここで、C₂~₉ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される)である。別の

Chemical structures of various heterocyclic compounds used in the synthesis of polymers, including thiophene, furan, pyrazole, imidazole, pyridine, and quinoline derivatives.

別の実施形態において、式 (I i) :

50

【化 7 9】



式 (Ii)

(式中、

 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり； R^2 は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

 R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

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

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

 R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；及び R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである)

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

【0112】

別の実施形態において、式 (Ii) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (Ii) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (Ii) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ii) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性

体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。

[0113]

別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、

互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_{1\sim6}$ アルキル- CO_2H である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_{6\sim10}$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{4\sim5}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_{4\sim5}$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{5\sim9}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_{5\sim9}$ ヘテロシクロアルキルは、二

10

20

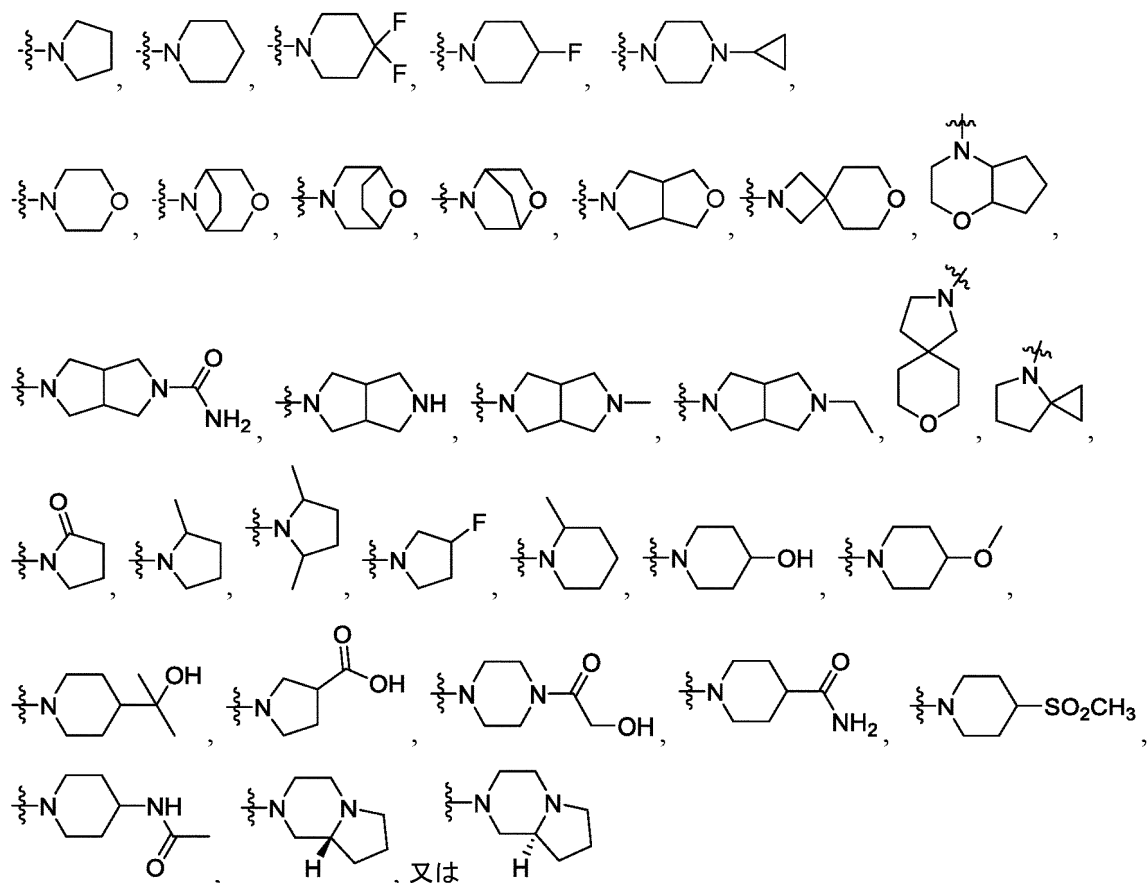
30

40

50

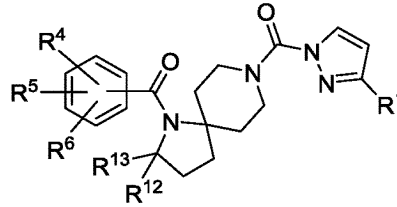
環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化80】



である）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_1\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I i）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化 8 2】



式 (Ij)

(式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

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

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

R^{13} は、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $-SO_2-C_1\sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1\sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1\sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；及び

R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである)

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

【0115】

別の実施形態において、式 (Ij) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (Ij) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (Ij) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)$

シド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_{1\sim6}$ アルキル- CO_2H である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_{6\sim10}$ アリールである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{4\sim5}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_{4\sim5}$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若

10

20

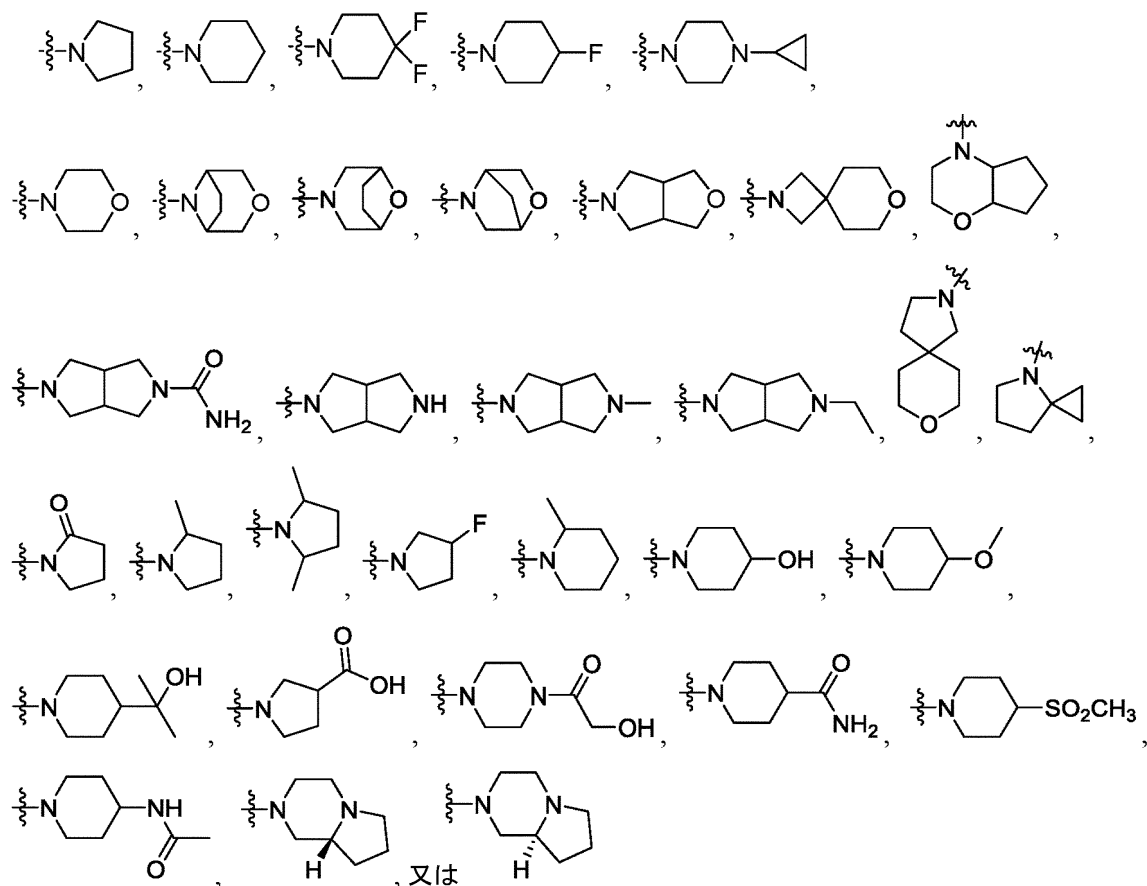
30

40

50

しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

【化 8 3】



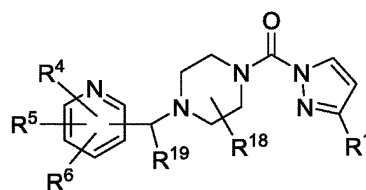
である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_1\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_1\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 H である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 H であり、及び R^{13} は、 H である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 H であり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 H であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 H である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 H である）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I j）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0118】

別の実施形態において、式（I k）：

【化85】



式 (Ik)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^4 は、 H 、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- OH 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 8$ シクロアルキル- OH 、 $-N(H)-C_1 \sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C_2 \sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換され；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

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

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

各 R^{14} は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル $-OH$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^8)SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル及び $-N(R^8)C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；及び

R^{18} 及び R^{19} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、両方とも H であることはない)

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

【0119】

別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、H である) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである) である。別の実施形態において、式 (Ik) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変

10

20

30

40

50

異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{15} は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。

10

【0120】

別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-CO_2R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキル又は $C_1\sim 9$ ヘテロアリールは、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、ハロゲンである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-Cl$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-CF_3$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NR^8R^9$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-C(O)NH_2$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しく

20

30

40

50

は薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3\sim 8$ シクロアルキル又はハロゲンで任意選択的に置換される $C_6\sim 10$ アリールである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、非置換 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、ハロゲンで任意選択的に置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、 $-OR^7$ であり、及び R^7 は、 $-Cl$ で置換されるフェニルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、非置換 $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_2\sim 9$ ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_4\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_4\sim 5$ ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンから選択される単環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、二環式ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_5\sim 9$ ヘテロシクロアルキルは、スピロ環状ヘテロシクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^4 は、

10

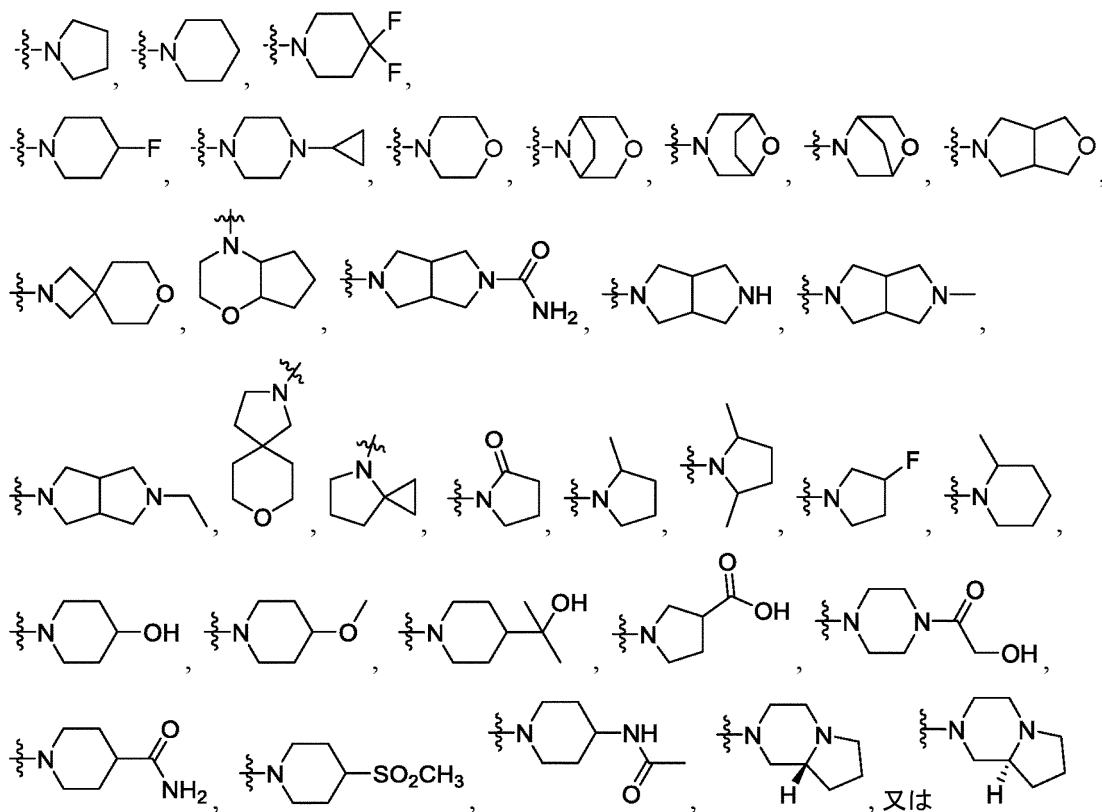
20

30

40

50

【化 8 6】



10

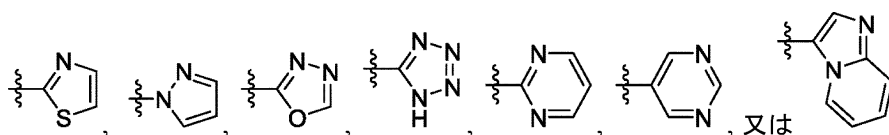
20

である)である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである) である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、非置換 $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールである) である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールである) である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、1つ又は2つの R^{14} で任意選択的に置換される $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_{2\sim9}$ ヘテロアリールは、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びイミダゾピリジンから選択される) である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^4 は、

30

40

【化 8 7】



である)である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩 (式中、 R^5 は、H、CN、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル又は $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである) である。別の実施形態において、式 (I k) の化合物又はその溶媒和物、水

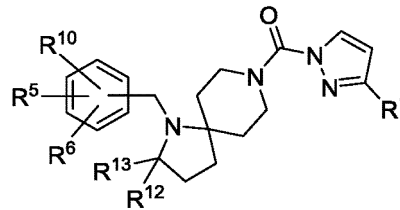
50

キシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} は、 H であり、及び R^{19} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} 及び R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（Ik）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{18} 及び R^{19} は、 $-CH_3$ である）である。

【0122】

別の実施形態において、式（Il）：

【化88】



式(II)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

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

R^6 は、 H 、ハロゲン又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{10} は、 $-O-C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-O-C_3\sim 8$ シクロアルキル- CO_2H 、 $-N(H)-C_1\sim 6$ アルキル- CO_2H 又は $-SO_2R^{17}$ であり；

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

R^{13} は、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルであり；及び

R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）

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

【0123】

別の実施形態において、式（Il）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式（Il）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 H である）である。別の実施形態において、式（Il）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（Il）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（Il）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式（Il）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである）である

体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^6 は、 $-CH_3$ である）である。

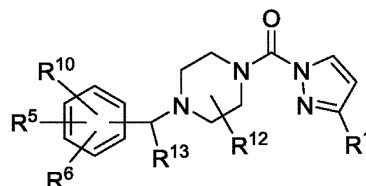
【0125】

別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、Hであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I l）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0126】

別の実施形態において、式（I m）：

【化89】



式 (Im)

（式中、

R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ 又は $-N(H)SO_2R^{15}$ であり；

R^2 は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

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

R^6 は、H、ハロゲン又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R^{10} は、 $-O-C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル- CO_2H 、 $-O-C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3\sim8}$ シクロアルキル- CO_2H 、 $-N(H)-C_{1\sim6}$ アルキル- CO_2H 又は $-SO_2R^{17}$ であり；

R^{12} は、 H 、ハロゲン又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^{13} は、 H 又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルであり；及び

R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）

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

【0127】

別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 H である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(R^2)C(O)R^{15}$ であり、及び R^2 は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $-CH_3$ である）である。別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、 N -オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^1 は、 $-N(H)SO_2R^{15}$ であり、及び R^{15} は、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである）である。

【0128】

別の実施形態において、式 (Im) の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、

10

20

30

40

50

$1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I m）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、Hである）である。別の実施形態において、式（I m）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、及び R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである）である。別の実施形態において、式（I m）の化合物又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体若しくは薬学的に許容できる塩（式中、 R^{12} は、 $-CH_3$ であり、及び R^{13} は、 $-CH_3$ である）である。

【0130】

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

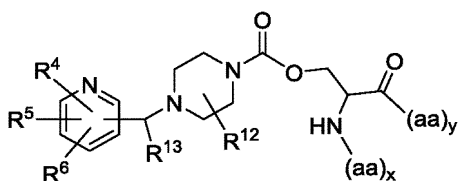
【0131】

ある実施形態において、本明細書に開示される化合物は、実施例1～224から選択される。

【0132】

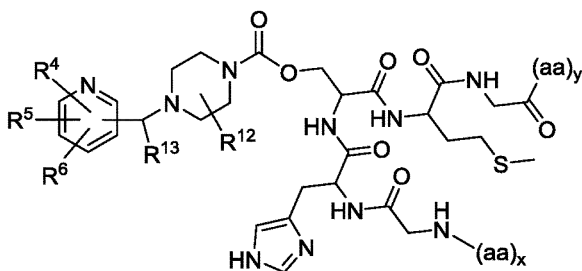
別の実施形態において、構造：

【化90】



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

【化91】

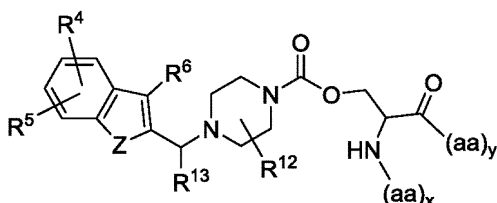


を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 及び R^{13} は、本明細書に記載される式（I a）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（aa）である。

【0133】

別の実施形態において、構造：

【化92】



10

20

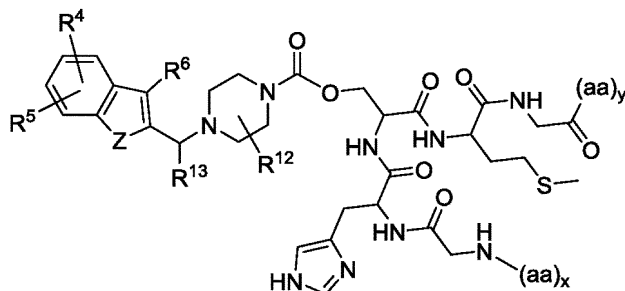
30

40

50

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

【化93】



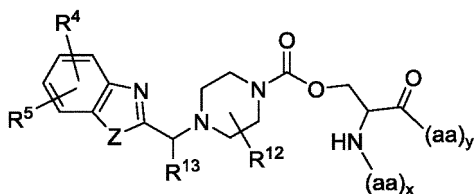
10

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

【0134】

別の実施形態において、構造：

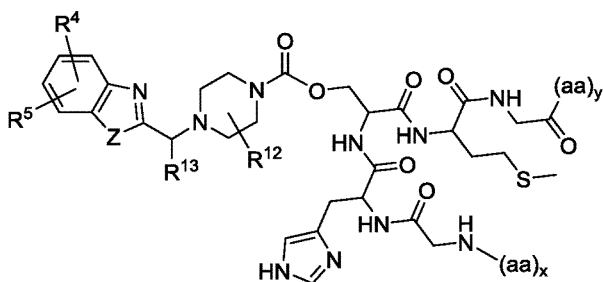
【化94】



20

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

【化95】



30

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

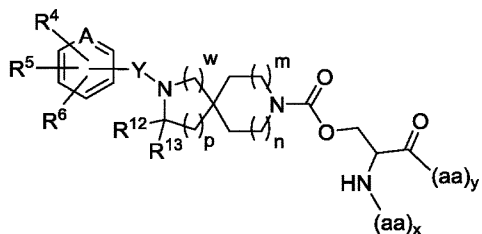
40

【0135】

別の実施形態において、構造：

50

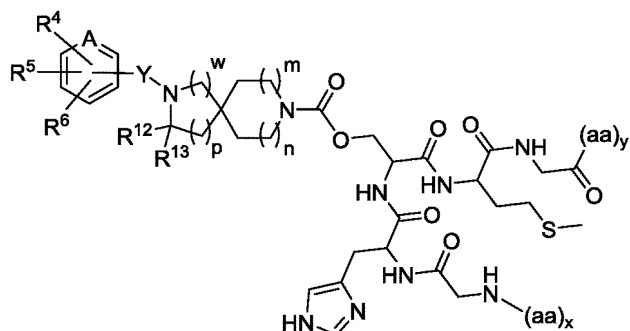
【化 9 6】



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

10

【化 9 7】



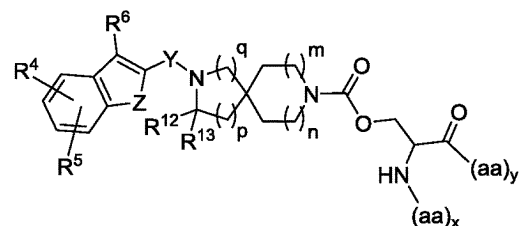
20

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

【0136】

別の実施形態において、構造：

【化 9 8】

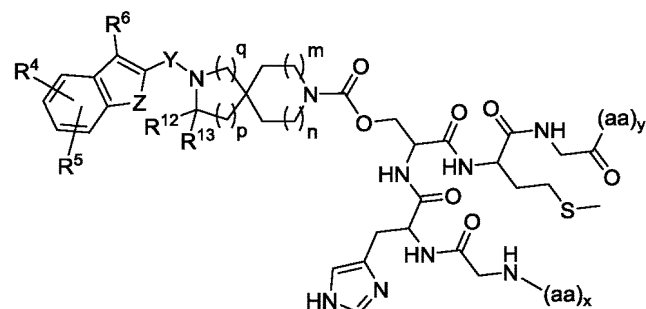


30

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

40

【化 9 9】



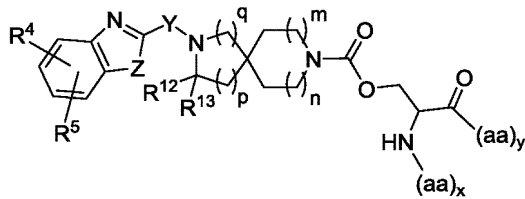
50

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

【0137】

別の実施形態において、構造：

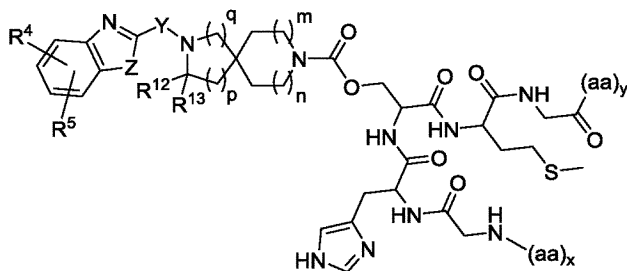
【化100】



10

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

【化101】



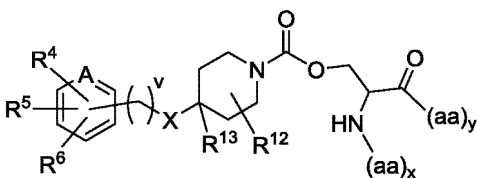
20

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

【0138】

別の実施形態において、構造：

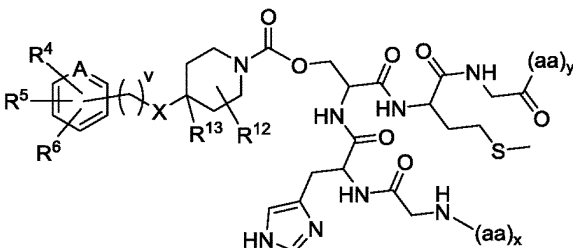
【化102】



30

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

【化103】



40

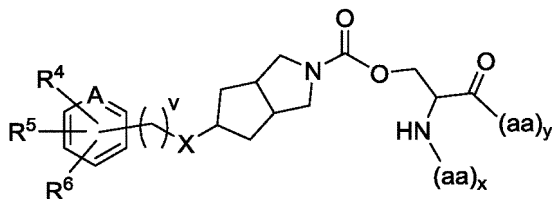
50

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

【0139】

別の実施形態において、構造：

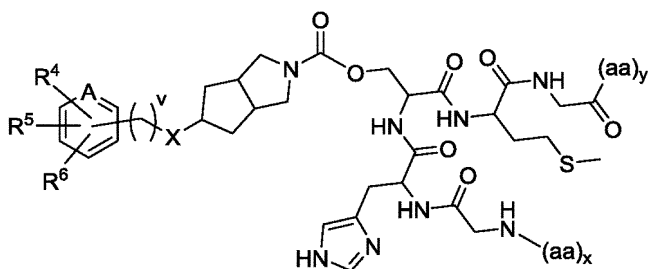
【化104】



10

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

【化105】



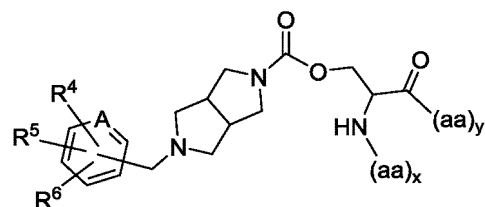
20

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

【0140】

別の実施形態において、構造：

【化106】



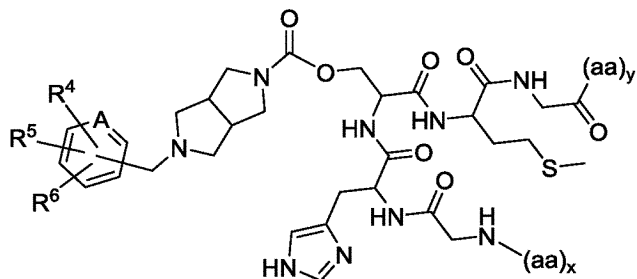
30

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

40

50

【化 1 0 7】



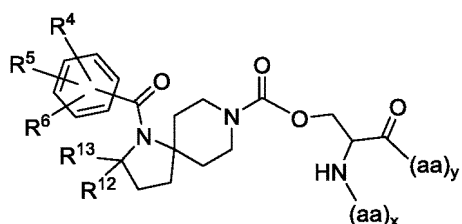
10

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

【0 1 4 1】

別の実施形態において、構造：

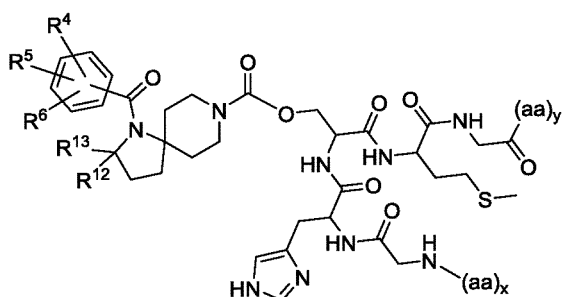
【化 1 0 8】



20

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

【化 1 0 9】



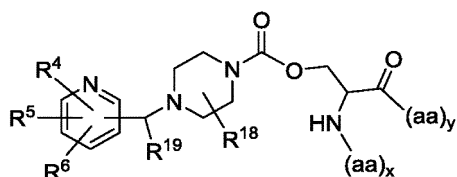
30

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

【0 1 4 2】

別の実施形態において、構造：

【化 1 1 0】



40

を有する化合物であり、式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{18} 及び R^{19} は、本明細書に記載される式（I k）と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも1つのアミノ酸（ aa ）である。別の実施形態において、構造：

50

[illegible]

10

別の実施形態において、構造：

20

30

別の実施形態において、構造：

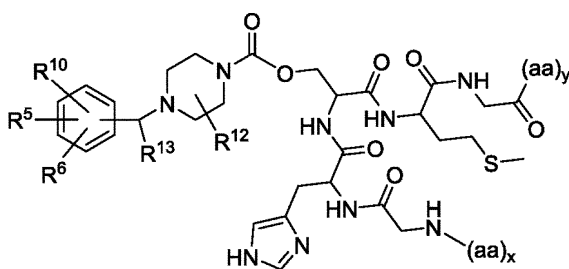
C(=O)N[C@H](COC(=O)N1CCN(C1C2=CC=C(C=C2)C()C3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)C(*)C5CCN(C5)C6=CC=C(C=C6)C(*)C)C7CCN(C7)C8=CC=C(C=C8)C(*)C)C(=O)N(*)

40

50

ある。別の実施形態において、構造：

【化 1 1 5】



10

を有する化合物であり、式中、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} は、本明細書に記載される式 (Im) と同様に定義され、 x 及び y は、少なくとも 1 つのアミノ酸 (aa) である。

【0 1 4 5】

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

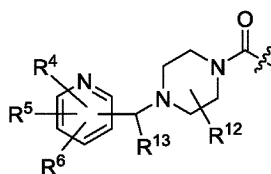
20

30

【0 1 4 6】

式 (Ia) の化合物の残留基部分は、

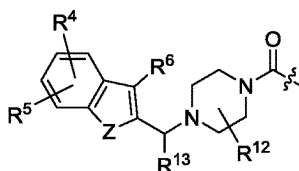
【化 1 1 6】



40

である。式 (Ib) の化合物の残留基部分は、

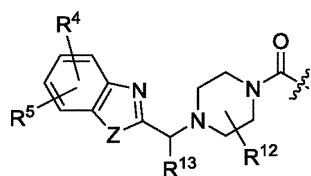
【化 1 1 7】



である。式 (Ic) の化合物の残留基部分は、

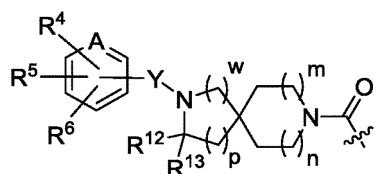
50

【化 1 1 8】



である。式 (I d) の化合物の残留基部分は、

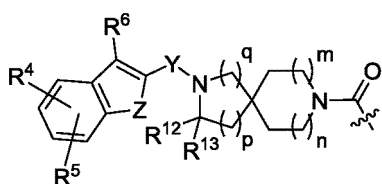
【化 1 1 9】



10

である。式 (I e) の化合物の残留基部分は、

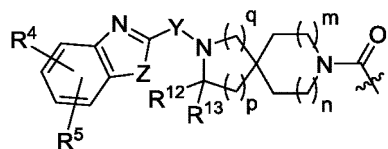
【化 1 2 0】



20

である。式 (I f) の化合物の残留基部分は、

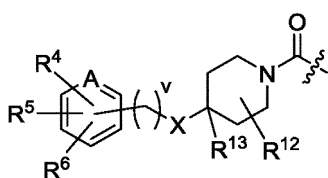
【化 1 2 1】



30

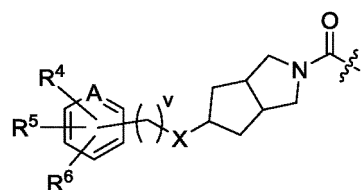
である。式 (I g) の化合物の残留基部分は、

【化 1 2 2】



である。式 (I h) の化合物の残留基部分は、

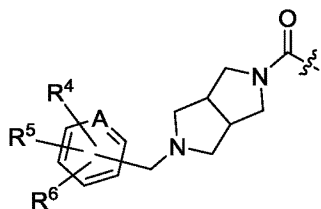
【化 1 2 3】



である。式 (I i) の化合物の残留基部分は、

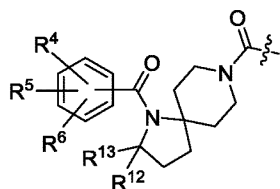
50

【化 1 2 4】



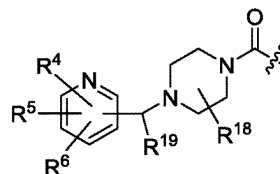
である。式 (I j) の化合物の残留基部分は、
【化 1 2 5】

10



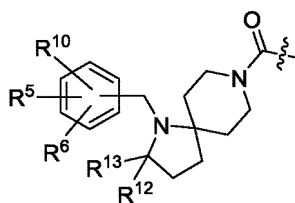
である。式 (I k) の化合物の残留基部分は、
【化 1 2 6】

20



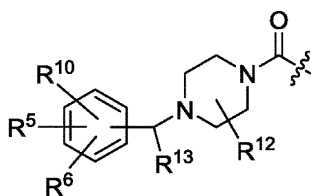
である。式 (I l) の化合物の残留基部分は、
【化 1 2 7】

30



である。式 (I m) の化合物の残留基部分は、
【化 1 2 8】

40



である。

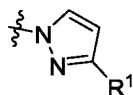
【0 1 4 7】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、
(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l) 又は (I m) の化合物の脱離基

50

分は、

【化 1 2 9】



である。

【0148】

化合物の調製

本明細書に記載される反応に使用される化合物は、市販の化学物質及び／又は化学文献に記載される化合物から出発して、有機合成技術に従って作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI (Sigma Chemical及びFlukaを含む))、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Matrix Scientific (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orrem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 及びWuXi (Shanghai, China) を含む標準的な商業的供給源から入手される。

【0149】

本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応剤の合成を詳述するか、又は調製について記載する論文を参照する好適な参考文献及び論文は、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations”, 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New Y

10

20

30

40

50

ork, 1992を含む。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応剤の合成を詳述するか、又は調製について記載する論文を参照するさらなる好適な参考文献及び論文は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffmann, R. V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 及び "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumesを含む。

【0150】

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

【0151】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

異性体

さらに、ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に示される化合物は、全てのシス、トランス、シン、アンチ、反対側（E）及び同じ側（Z）の異性体並びにそれらの対応する混合物を含む。ある場合には、化

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

【0152】

標識化合物

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、それらの同位体標識形態で存在する。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識化合物を投与することにより、疾病を治療する方法を含む。ある実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物のような同位体標識化合物を投与することにより、疾病を治療する方法を含む。したがって、ある実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されていることを除いて、本明細書に記載されるものと同一である同位体標識化合物を含む。本明細書に記載される化合物に組み込まれる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩化物の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl が挙げられる。上記の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む、本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体は、本発明の範囲内である。いくつかの同位体標識化合物、例えば ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び／又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム、すなわち ^3H 及び炭素-14、すなわち ^{14}C 、同位体は、調製及び検出の容易さのために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの重い同位体での置換により、より高い代謝的安定性、例えば増加した生体内半減期又は減少した必要投与量に起因するいくつかの治療上の利点を得られる。ある実施形態において、同位体標識化合物、その薬学的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体が任意の好適な方法によって調製される。

【0153】

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

【0154】

薬学的に許容できる塩

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

することにより、疾病を治療する方法を含む。

【0155】

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

【0156】

溶媒和物

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

【0157】

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、ある実施形態において、水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒による結晶化のプロセス中に形成される。溶媒が水である場合、水和物が形成されるか、又は溶媒がアルコールである場合、アルコールが形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に好都合に調製又は形成される。単なる例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はMeOHを含むが、これらに限定されない有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶化によって好都合に調製される。さらに、本明細書において提供される化合物は、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在する。一般に、溶媒和形態は、本明細書において提供される化合物及び方法の趣旨では非溶媒和形態と均等と見なされる。

【0158】

プロドラッグ

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

【0159】

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

【0160】

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

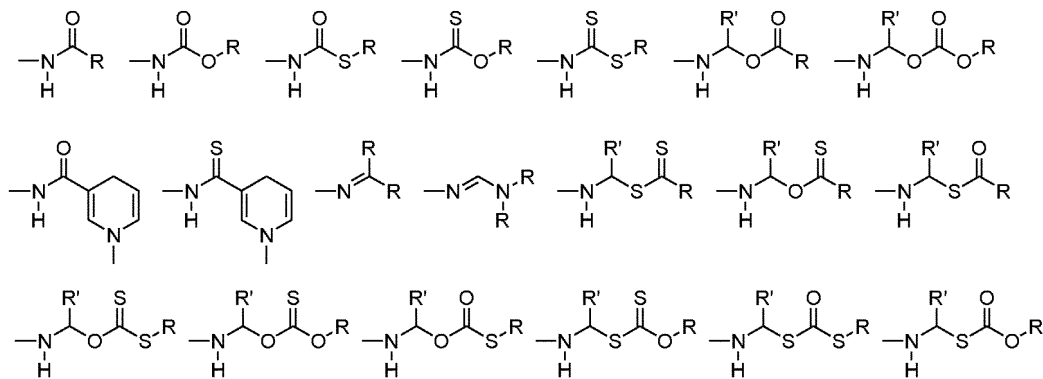
【0161】

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

【0162】

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

【化130】



並びにスルホンアミド及びホスホンアミドが挙げられる。

【0163】

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

【0164】

医薬組成物

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

【0165】

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

【0166】

一実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I a）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I b）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I c）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I d）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I e）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I f）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I g）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I h）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態は、薬学的に許容できる賦形剤及び式（I i）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。

10

【0167】

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

20

30

【0168】

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

【0169】

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

40

【0170】

例示的な医薬組成物は、外部、腸内又は非経口適用に好適な有機若しくは無機担体又は賦形剤との混合物中において、有効成分として開示される化合物の1つ以上を含む、例えば固体、半固体又は液体形態の医薬品製剤の形態で使用される。ある実施形態において、有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、坐剤、溶液、エマルジョン、懸濁液及び使用に好適な任意の他の形態のための通常の非毒性の薬学的に許容できる担体と配合さ

50

れる。有効な目的化合物は、疾病の過程又は病態に所望の効果をもたらすのに十分な量で医薬組成物に含まれる。

【0171】

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

10

【0172】

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

20

30

【0173】

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

40

【0174】

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

50

ンの脂肪酸エステル、シクロデキストリン及びそれらの混合物を含有する。

【0175】

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

【0176】

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

10

【0177】

本発明の組成物の経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。ある実施形態において、有効成分は、滅菌状態で、薬学的に許容できる担体及び必要に応じて任意の保存剤、緩衝液又は噴射剤と混合される。

【0178】

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

20

【0179】

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

【0180】

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

30

【0181】

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

40

【0182】

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

50

【0183】

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

【0184】

開示される化合物、腸溶材料及びその薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む経腸医薬製剤も考えられる。腸溶材料は、胃の酸性環境中で実質的に不溶性であり、特定のpHで腸液に大部分が溶解するポリマーを指す。小腸は、胃と大腸との間の消化管（腸）の部分であり、十二指腸、空腸及び回腸を含む。十二指腸のpHは、約5.5であり、空腸のpHは、約6.5であり、回腸末端部のpHは、約7.5である。したがって、腸溶材料は、例えば、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8又は約10.0のpHになるまで溶解しない。例示的な腸溶材料としては、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリ酢酸ビニルフタレート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、酢酸トリメリット酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸及びメチルメタクリレートのコポリマー、メチルアクリレート、メチルメタクリレート及びメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテル及び無水マレイン酸のコポリマー（Gantrez ESシリーズ）、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、ゼイン、シェラック及びコパールコロホリウム（copal colophonium）などの天然樹脂及びいくつかの市販の腸溶性分散系（例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及びAquateric）が挙げられる。上記の材料のそれぞれの溶解度は、公知であるか、又はインビトロで容易に決定可能である。

【0185】

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

【0186】

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

【0187】

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

【0188】

方法

MAGLの活性を調節する方法が本明細書に開示される。考えられる方法は、例えば、前記酵素を、本明細書に記載される化合物に曝すことを含む。ある実施形態において、上記の方法の1つ以上によって用いられる化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物など、本明細書に記載される一般的な、垂種の又は特定の化合物の1つである。ある実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、MAGL阻害剤である。ある実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、選択的MAGL阻害剤である。本開示の別の態様は、患者におけるMAGLの発現又は活性に関連する疾病を治療する方法を提供する。ある実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、他のセリンヒドロラーゼの阻害と比較した際、MAGLを阻害するのに選択的である。ある実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)又は(Im)の化合物が本明細書において提供され、ここで、化合物は、他のセリンヒドロラーゼの阻害と比較した際、MAGLを阻害するのに10、100又は1000倍選択的である。

【0189】

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

【0190】

ある実施形態において、急性若しくは慢性疼痛、骨癌の疼痛、関節リウマチの疼痛、掻痒、嘔吐若しくは悪心、ダウン症、パーキンソン病、てんかん、NSAID誘発性潰瘍、オピオイド離脱、大麻離脱、ニコチン離脱、外傷性脳損傷、虚血、腎虚血、癌(例えば、乳癌、肺癌、頭頸部癌、卵巣癌、肉腫、黒色腫及び／又は前立腺癌などの固形腫瘍癌)；黒色腫、転移性腫瘍、腎臓又は膀胱癌、脳腫瘍、消化管癌(例えば、結腸癌)、白血病又は血液癌(例えば、骨髄癌、リンパ癌又は単球癌)などの癌、肝障害、肺障害、骨格筋挫傷、炎症性疾患及び／又は不安障害の1つ以上などの疾患の治療及び／又は予防を、それを必要としている患者において行う方法も本明細書において考えられる。考えられる方法は、薬学的に有効な量の開示される化合物を投与する工程を含む。

【0191】

ある実施形態において、虚血、例えば肝虚血又は再かん流に起因する損傷の治療、改善及び／又は予防を、それを必要としている患者において行う方法であって、開示される化合物を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。酸化的ストレス及び／又は炎症性障害に起因する肝疾患を有する患者を治療する方法が本明細書において考えられ、例えば肝線維症、鉄過剰症及び／又はコルチコステロイド治療に起因する肝障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法が本明細書において考えられる。

【0192】

ある実施形態において、炎症性痛覚、内臓痛、背痛、術後疼痛などの慢性疼痛及び片頭痛、変形性関節症又は関節リウマチに関連する疼痛を治療する方法が本明細書において提供される。

10

【0193】

ある実施形態において、ダウン症又はアルツハイマー病に罹患した患者の認知機能を改善する方法であって、有効量の開示される化合物を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。ダウン症に罹患した例示的な患者は、小児患者（例えば、0～11歳、0～18歳、0～6歳又は例えば12～18歳の患者）、成人患者（例えば、18歳以上）又は例えばより高齢の患者、例えば18～40歳、20～50歳）である。ある実施形態において、このような患者は、ある実施形態において、プロスタグランジン及び／又はアミロイドβの産生に起因するさらなる認知機能障害、及び／又は認知症、及び／又は発作にも罹患している。例えば、このような患者は、初期から中期又は後期認知機能障害に関連する以下の症状の1つ以上にも罹患しているか又はそれらを抱えている：言語能力の喪失、社会的技能の低下、日常生活動作の進行性低下、且つ精神病的行動を含む。例えば、認知機能障害を伴うダウン症又はアルツハイマー病に罹患した患者を治療する方法であって、有効量の開示される化合物を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。このような開示される方法は、例えば、IQ又はArizona Cognitive Test Batteryによって測定された（例えば、ダウン症の個体に使用するように設計された認知機能検査バッテリー（cognitive test battery）で測定された）認知の改善をもたらす。例えば、開示される方法を用いて治療された患者は、記憶力の増大、記憶力の改善又は発話能力の改善の少なくとも1つを有する。ある実施形態において、このような開示される方法は、前記投与後に適応行動尺度によって測定した際に患者のクオリティオブライフを向上させる。

20

30

【0194】

他の実施形態において、神経変性の発症を遅延させるか又は神経変性を実質的に防ぐ神経保護作用薬（開示される化合物など）をダウン症患者に少なくとも部分的に提供する方法が提供される。患者への投与は、神経変性の発症及び／又は神経変性症状の発症の前に開始される。認知低下の治療及び／若しくは改善、睡眠時間及び／若しくは質の改善、並びに／又はPANDAS（連鎖球菌感染に関連する小児自己免疫性神経精神疾患）の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、開示される化合物を投与する工程を含む方法が本明細書において考えられる。

【0195】

別の実施形態において、疾病又は疾患の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、それを必要としている患者に、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Il）若しくは（Im）の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、疾病又は疾患は、片頭痛、てんかん／発作性障害、視神経脊髄炎（NMO）、トゥレット症候群、持続性運動チック障害、持続性音声チック障害及び過敏性腸症候群に関連する腹痛からなる群から選択される、方法である。別の実施形態において、片頭痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（

40

50

(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、てんかん／発作性障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、視神経脊髄炎(NMO)の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、トゥレット症候群の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、持続性運動チック障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、持続性音声チック障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、過敏性腸症候群に関連する腹痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。

【0196】

別の実施形態において、癌疼痛、末梢神経障害に起因する疼痛、中枢性疼痛、線維筋痛、片頭痛、鎌状赤血球病における血管閉塞疼痛発作、機能性胸痛、関節リウマチ、変形性関節症、機能性消化不良又は多発性硬化症に関連する痙攣、疼痛、睡眠障害若しくは膀胱機能障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、癌疼痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、末梢神経障害に起因する疼痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、中枢性疼痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)

10

20

30

40

50

)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、線維筋痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、片頭痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、鎌状赤血球病における血管閉塞疼痛発作の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、多発性硬化症に関連する痙攣、疼痛、睡眠障害又は膀胱機能障害の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、機能性胸痛の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、関節リウマチの治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、変形性関節症の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、機能性消化不良の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。

【0197】

別の実施形態において、眼圧(IOP)の低下を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。別の実施形態において、緑内障の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)若しくは(I m)の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。

【0198】

別の実施形態において、アトピー性皮膚炎の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l) 若しくは (I m) の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。

【0199】

別の実施形態において、掻痒症の治療を、それを必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l) 若しくは (I m) の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法である。

10

【0200】

ある実施形態において、オピオイド鎮痛薬で治療されている患者におけるオピオイド鎮痛薬の活性を相乗的に増強する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l) 若しくは (I m) の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法が本明細書に開示される。ある実施形態において、オピオイド鎮痛薬で治療されている患者におけるオピオイド鎮痛薬に関連する急性副作用を軽減する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l) 若しくは (I m) の化合物又はその薬学的に許容できる塩若しくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法が本明細書に開示される。

20

【0201】

特定の実施形態において、上記の方法の1つ以上によって用いられる開示される化合物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l) 又は (I m) の化合物など、本明細書に記載される一般的な、亜種の又は特定の化合物の1つである。

【0202】

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

30

【0203】

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

40

【0204】

ほぼ同時の投与は、例えば、単一の製剤又は組成物（例えば、各治療剤の一定の比率を有する錠剤若しくはカプセル又は治療剤のそれぞれについての単一の製剤（例えば、カプ

50

セル)) を複数回対象に投与することによって行われる。各治療剤の連続又はほぼ同時の投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路及び粘膜組織を通した直接吸収を含むが、これらに限定されない任意の適切な経路によって行われる。治療剤は、同じ経路又は異なる経路によって投与される。例えば、選択された組合せの第1の治療剤が静脈注射によって投与される一方、組合せの他の治療剤が経口投与される。代わりに、例えば、全ての治療剤が経口投与されるか、又は全ての治療剤が静脈注射によって投与される。

【0205】

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

10

【0206】

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

【0207】

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

20

【0208】

同時投与のための他の想定される治療法は、アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン、サルサラート、ジフルニサル、デクスイブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、インドメタシン、トルメチン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、セレコキシブ、パレコキシブ、リモナバン及び／又はエトリコキシブを含む。

30

【0209】

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

【実施例】

【0210】

略語のリスト

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

ACN 又は MeCN : アセトニトリル

40

Bn : ベンジル

BOC 又は Boc : カルバミン酸 tert-ブチル

CDI : 1, 1'-カルボニルジイミダゾール

Cy : シクロヘキシル

DCE : ジクロロエタン (ClCH₂CH₂Cl)

DCM : ジクロロメタン (CH₂Cl₂)

DIPEA 又は DIEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMAp : 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

50

DMSO：ジメチルスルホキシド

equiv：当量

Et：エチル

EtOH：エタノール

EtOAc：酢酸エチル

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

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

LAH：水素化アルミニウムリチウム

Me：メチル

MeOH：メタノール

MS：質量分析

NMM：N-メチルモルホリン

NMR：核磁気共鳴

PMB：パラ-メトキシベンジル

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

TLC：薄層クロマトグラフィー

【0211】

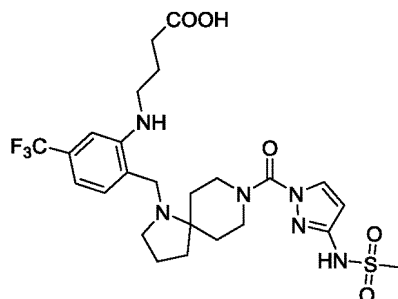
I. 化学合成

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

【0212】

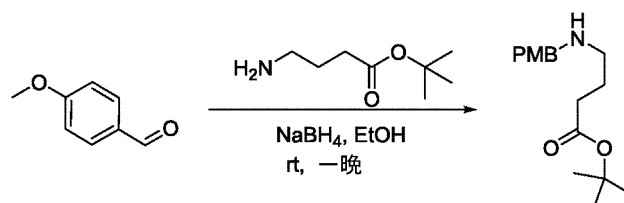
実施例1：4-((2-((8-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタン酸

【化131】



工程1：t-ブチル 4-((4-メトキシベンジル)アミノ)ブタノエートの調製

【化132】

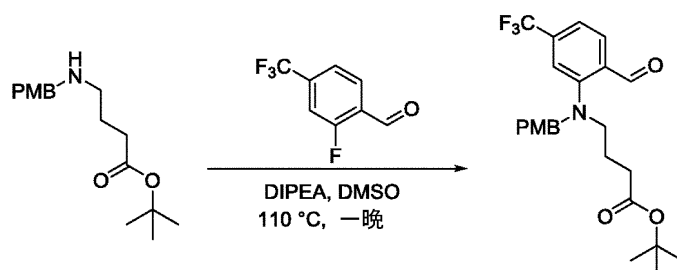


フラスコに、4-メトキシベンズアルデヒド（4.27 g、31.4 mmol、1.00当量）、エタノール（30 mL）及び4-アミノブタン酸t-ブチル（5.00 g、31.4 mmol、1.00当量）を充填した。得られた溶液を70℃で5時間攪拌し、室温に冷ました。水素化ホウ素ナトリウム（0.718 g、18.9 mmol、0.60当量）を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、4.55 g（52%の収率）のt-ブチル4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）ブタノエートを黄色の油として得た。LCMS（ESI，m/z）：280 [M+H]⁺。

【0213】

工程2：t-ブチル4-（（2-ホルミル-5-（トリフルオロメチル）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ブタノエートの調製

【化133】

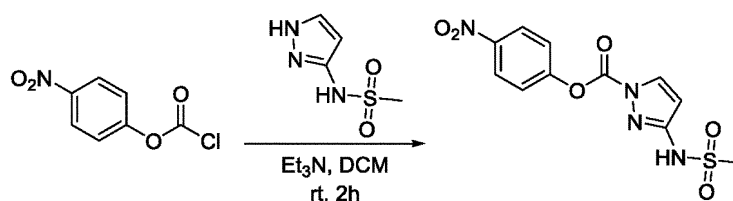


フラスコに窒素下でt-ブチル4-（（4-メトキシベンジル）アミノ）ブタノエート（3.00 g、10.7 mmol、1.00当量）、DMSO（35 mL）、2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（2.07 g、10.7 mmol、1.00当量）及びDIPEA（4.18 g、32.3 mmol、3.00当量）を充填した。得られた溶液を110℃で一晩攪拌し、水（50 mL）でクエンチした。得られた溶液をDCM（2×80 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（2×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.20 g（45%の収率）のt-ブチル4-（（2-ホルミル-5-（トリフルオロメチル）フェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ブタノエートを黄色の油として得た。LCMS（ESI，m/z）：452 [M+H]⁺。

【0214】

工程3：4-ニトロフェニル3-（メチルスルホンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化134】

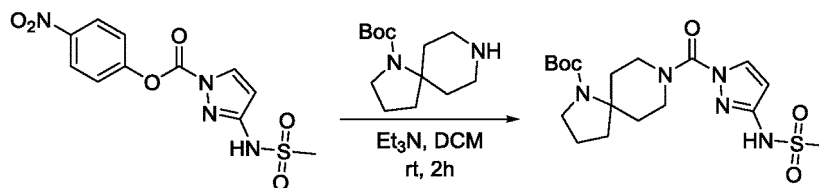


フラスコにN-（1H-ピラゾール-3-イル）メタンサルホンアミド（2.00 g、12.4 mmol、1.00当量）、DCM（40 mL）、トリエチルアミン（3.77 g、37.3 mmol、3.00当量）及びクロロギ酸4-ニトロフェニル（2.49 g、12.4 mmol、1.00当量）を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、5.00 g（粗製）の4-ニトロフェニル3-メタンサルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：327 [M+H]⁺。

【0215】

工程4：*t*-ブチル 8-(3-(メチルスルホンアミド)-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレートの調製

【化135】



10

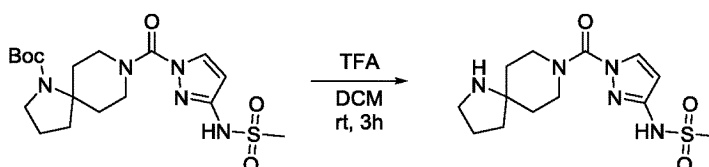
フラスコに4-ニトロフェニル3-メタンスルホンアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート(3.65 g、11.2 mmol、1.00当量)、DCM(40 mL)、*t*-ブチル1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート(3.24 g、13.5 mmol、1.20当量)及びトリエチルアミン(3.39 g、33.6 mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(50 mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(2×80 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.46 g(72%の収率)の*t*-ブチル8-(3-(メチルスルホンアミド)-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 428 [M+H]⁺。

20

【0216】

工程5：N-(1-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化136】



30

フラスコに*t*-ブチル8-(3-(メチルスルホンアミド)-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート(200 mg、0.470 mmol、1.00当量)、DCM(10 mL)及びTFA(2 mL)を充填した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、250 mg(粗製)のN-(1-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 328 [M+H]⁺。

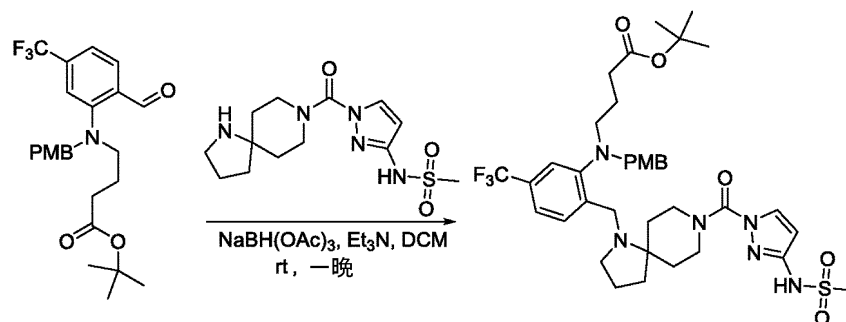
【0217】

工程6：*t*-ブチル4-((4-メトキシベンジル)(2-((8-(3-(メチルスルホンアミド)-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタノエートの調製

40

50

【化 1 3 7】



10

フラスコにN-(1-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(153mg、0.470mmol、1.20当量)、DCM(10mL)、トリエチルアミン(118mg、1.17mmol、3.00当量)及びt-ブチル4-((2-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ブタノエート(177mg、0.390mmol、1.00当量)を充填した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(248mg、1.17mmol、3.00当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(30mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(2×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、220mg(74%の収率)のt-ブチル4-((4-メトキシベンジル)(2-((8-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタノエートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 763 [M+H]⁺。

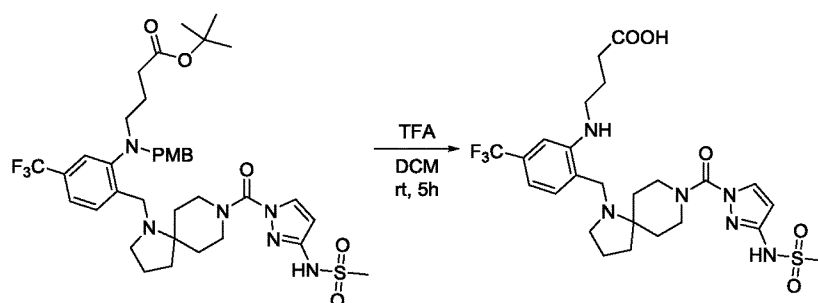
20

【0218】

工程7: 4-((2-((8-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタン酸の調製

30

【化 1 3 8】



40

フラスコにt-ブチル4-((4-メトキシベンジル)(2-((8-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタノエート(220mg、0.290mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及びTFA(2mL)を充填した。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物(400mg)を分取HPLCによって精製して、23.0mg(14%の収率)の4-((2-((8-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタン酸を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 8.04(d, J=2.8Hz, 1H), 7.16(

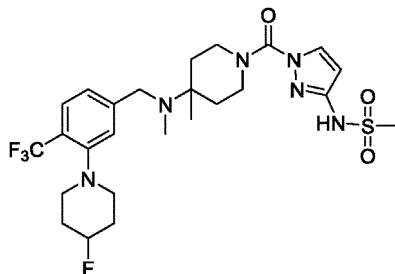
50

d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.83–6.89 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.25 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.57–4.59 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.11–3.18 (m, 7H), 2.63 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.41 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.01–2.12 (m, 2H), 1.90–1.99 (m, 4H), 1.77–1.85 (m, 2H), 1.51–1.59 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$.

【0219】

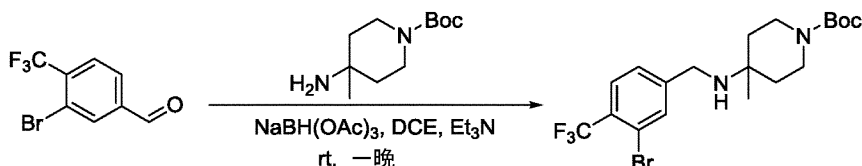
実施例2：N-(1-(4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化139】



工程1：t-ブチル4-(3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート の調製

【化140】

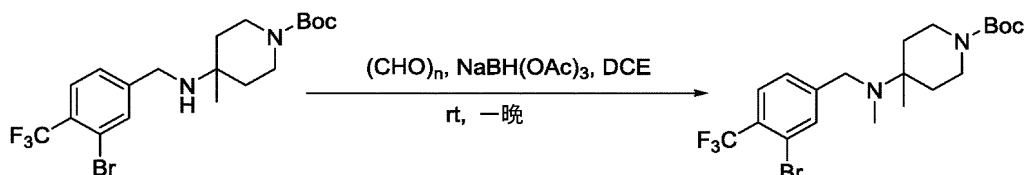


バイアルにDCE (10 mL)、3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (252 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、t-ブチル4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (214 mg、1.00 mmol、1.00 当量) 及びトリエチルアミン (303 mg、2.99 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (636 mg、3.00 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例1、工程6に記載されるように、混合物を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、300 mg (67% の収率) のt-ブチル4-(3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 451 $[M+H]^+$.

【0220】

工程2：t-ブチル4-(3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート の調製

【化141】



10

20

30

40

50

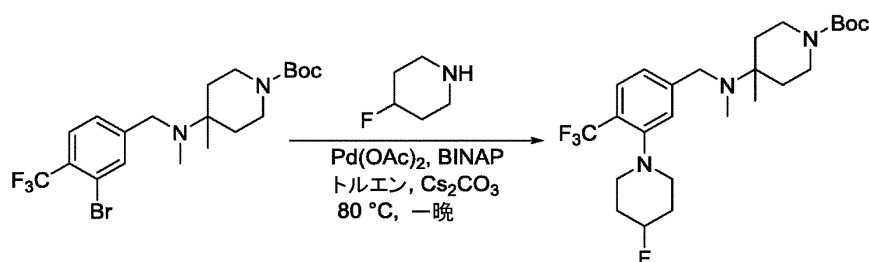
バイアルにDCE (10 mL)、 α -ブチル 4-((3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.660 mmol、1.00 当量) 及びパラホルムアルデヒド (200 mg、6.67 mmol、10.00 当量) を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (424 mg、2.00 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例1、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (10 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、220 mg (71%の収率) の α -ブチル 4-((3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 465 [M+H]⁺。

10

【0221】

工程3： α -ブチル 4-((3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化142】



20

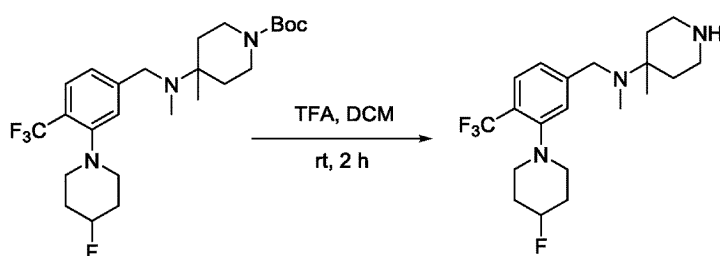
バイアルに窒素下でトルエン (10 mL)、 α -ブチル 4-((3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (220 mg、0.470 mmol、1.00 当量)、4-フルオロピペリジン (49.0 mg、0.480 mmol、1.00 当量)、炭酸セシウム (464 mg、1.42 mmol、3.00 当量)、酢酸パラジウム (21.0 mg、0.0900 mmol、0.20 当量) 及び2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (59.0 mg、0.0900 mmol、0.20 当量) を充填した。得られた溶液を80°Cで一晩攪拌し、次に水 (10 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、135 mg (59%の収率) の α -ブチル 4-([3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 488 [M+H]⁺。

30

【0222】

工程4：N-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,4-ジメチルピペリジン-4-アミンの調製

【化143】



40

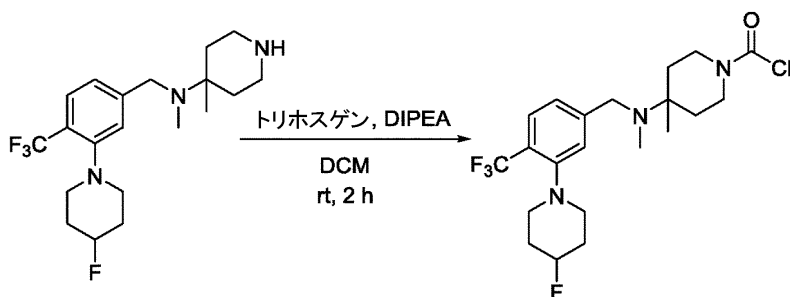
50

バイアルに tert -ブチル 4-([[3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル](メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (135 mg、0.280 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (4 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、水酸化ナトリウム溶液 (1 mol/L 水溶液) を用いて、溶液の pH 値を 9 に調整した。実施例 1、工程 3 に記載されるように、混合物を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、100 mg (粗製) の N-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,4-ジメチルピペリジン-4-アミンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 388 [M+H]⁺。

【0223】

工程 5: 4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化 144】

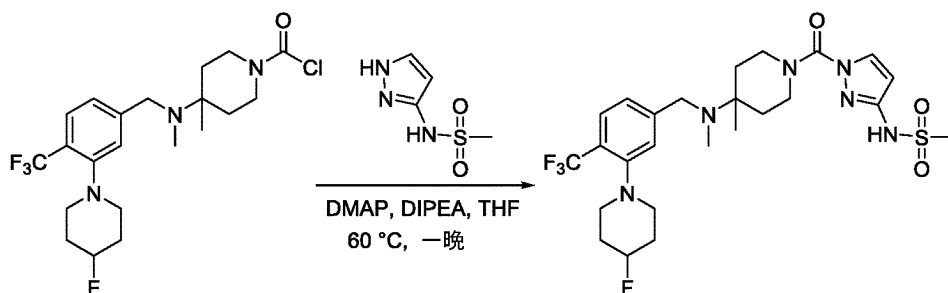


バイアルに N-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,4-ジメチルピペリジン-4-アミン (100 mg、0.260 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及びトリホスゲン (38.0 mg、0.130 mmol、0.50 当量) を充填した。DIPEA (100 mg、0.780 mmol、3.00 当量) を 0℃ で滴下して加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。混合物を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、100 mg (粗製) の 4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニルクロリドを黄色の油として得た。

【0224】

工程 6: N-(1-(4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化 145】



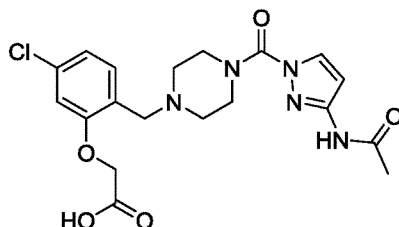
バイアルに THF (10 mL)、4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)

－４－（トリフルオロメチル）ベンジル）（メチル）アミノ）－４－メチルピペリジン－１－カルボニルクロリド（１００ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ－（１－Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタンスルホンアミド（３６．０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－ジメチルアミノピリジン（５．００ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ、０．２０当量）及びＤＩＰＥＡ（８６．０ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ、３．００当量）を充填した。得られた溶液を６０℃で一晩攪拌し、水（１０ｍＬ）で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（１×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物（１５０ｍｇ）を分取ＨＰＬＣによって精製して、６．２ｍｇ（５％の収率）のＮ－（１－（４－（（３－（４－フルオロピペリジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ベンジル）（メチル）アミノ）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）－１－Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタンスルホンアミドを無色の油として得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．０４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），４．７２－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．８７－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），３．０３－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９３－２．０８（ｍ，６Ｈ），１．４８－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７５ [M+H]⁺。

【０２２５】

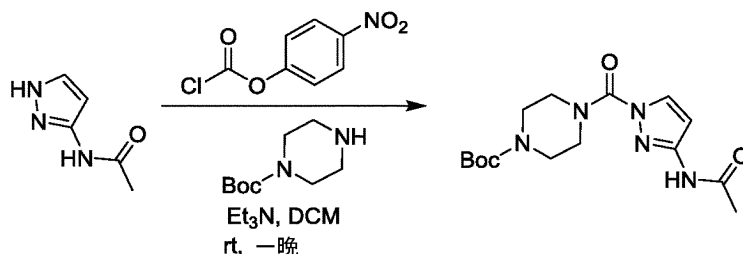
実施例３：２－（２－（（４－（３－アセトアミド－１－Ｈ－ピラゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－５－クロロフェノキシ）酢酸

【化１４６】



工程１：ｔ－ブチル４－（３－アセトアミド－１－Ｈ－ピラゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

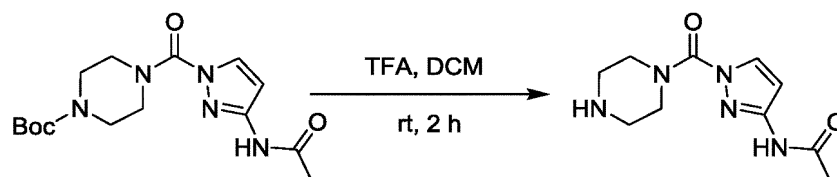
【化１４７】



フラスコにＮ－（１－Ｈ－ピラゾール－３－イル）アセトアミド（５．００ｇ、４０．０ｍｍｏｌ、１．００当量）、トリエチルアミン（１６．２ｇ、１６０ｍｍｏｌ、４．００当量）及びＤＣＭ（４０ｍＬ）を充填した。次に、クロロギ酸４－ニトロフェニル（８．８９ｇ、４４．１ｍｍｏｌ、１．１０当量）を０℃で加えた。実施例１、工程１に記載されるように、得られた溶液を室温で２時間攪拌し、次にｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（７．４４ｇ、４０．０ｍｍｏｌ、１．００当量）を加えた。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、９．００ｇ（６７％の収率）のｔ－ブチル４－（３－アセトアミド－１－Ｈ－ピラゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボ

キシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 338 [M+H]⁺。
【0226】

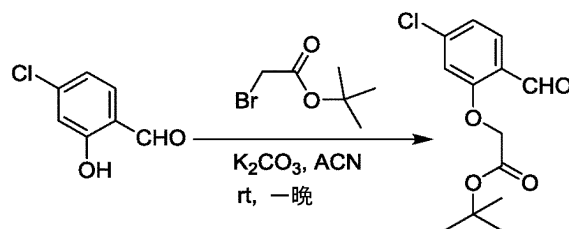
工程2: N-(1-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドの調製
【化148】



10

実施例1、工程3に記載されるように、バイアルにt-ブチル4-[(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(240mg、0.720mmol、1.00当量)、TFA(4mL)及びDCM(30mL)を充填して、168mg(定量的)のN-(1-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 238 [M+H]⁺。
【0227】

工程3: t-ブチル2-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)アセテートの調製
【化149】



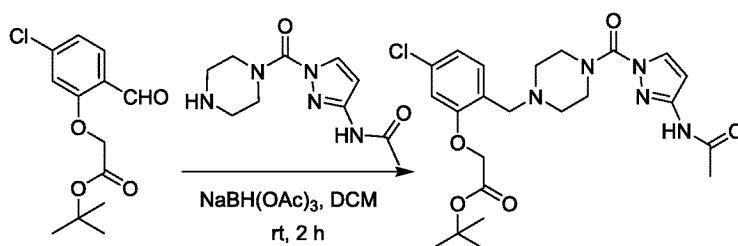
20

バイアルに4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.00g、6.39mmol、1.00当量)、2-ブロモ酢酸t-ブチル(1.38g、7.07mmol、1.10当量)、炭酸カリウム(1.77g、12.8mmol、2.00当量)及びACN(20mL)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)によってクエンチした。混合物をDCM(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、420mg(24%の収率)のt-ブチル2-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)アセテートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 271 [M+H]⁺。
【0228】

30

工程4: t-ブチル2-(2-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)アセテートの調製
【化150】

40



バイアルにN-[1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-

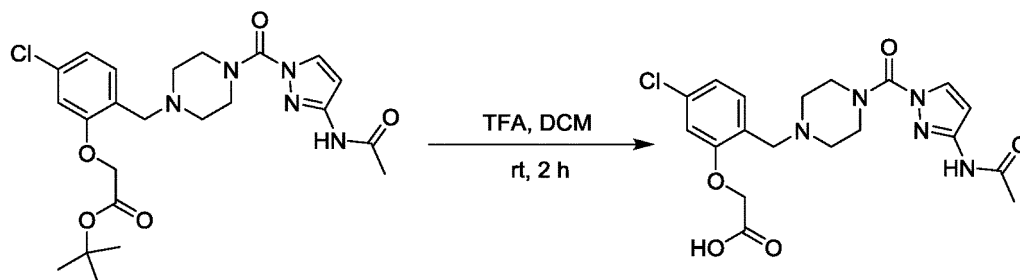
50

3-イル] アセトアミド (143 mg、0.600 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブチル 2-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) アセテート (178 mg、0.660 mmol、1.10 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。実施例 1、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (255 mg、1.20 mmol、2.00 当量) を加えた。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、200 mg (67% の収率) の *tert*-ブチル 2-(2-(4-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル)-5-クロロフェノキシ) アセテートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 492 [M+H]⁺。

【0229】

工程 5: 2-(2-(4-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル)-5-クロロフェノキシ) 酢酸の調製

【化 151】

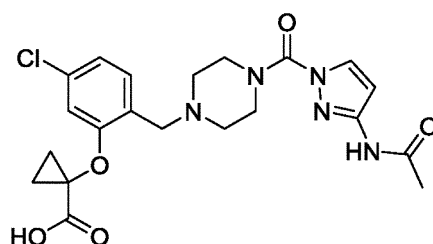


実施例 1、工程 1 に記載されるように、バイアルに *tert*-ブチル 2-[5-クロロ-2-(4-[(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル) メチル) フェノキシ] アセテート (200 mg、0.410 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (15 mL) を充填した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、22.6 mg (13% の収率) の 2-(2-(4-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル)-5-クロロフェノキシ) 酢酸を白色の固体として得た。¹H NMR: (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.19–7.41 (m, 2H), 7.01–7.12 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.01–4.21 (m, 6H), 3.15–3.28 (m, 4H), 2.10 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 436 [M+H]⁺。

【0230】

実施例 4: 1-(2-(4-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル)-5-クロロフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸

【化 152】



工程 1: メチル 1-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキシレートの調製

10

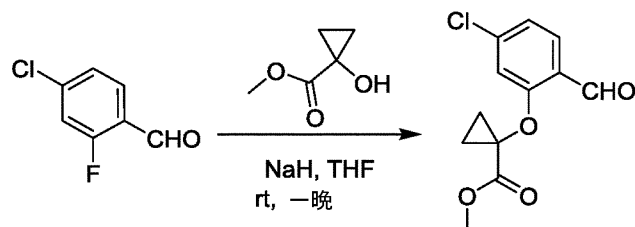
20

30

40

50

【化 1 5 3】

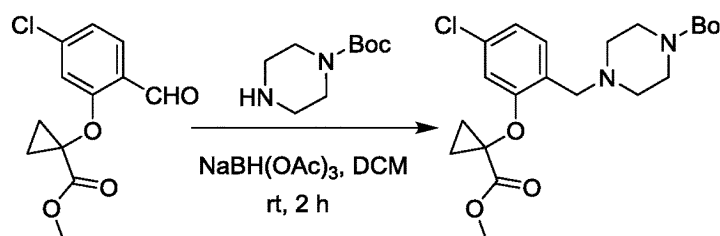


バイアルにメチル 1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシレート (1.28 g、11.0 mmol、1.10 当量) 及び THF (20 mL) を充填した。水素化ナトリウム (油中 60%、600 mg、15.0 mmol、1.50 当量) を 0℃ で滴下して加えた。得られた溶液を室温で 0.5 時間攪拌した。次に、4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.59 g、10.0 mmol、1.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) によってクエンチした。混合物を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、500 mg (20% の収率) のメチル 1-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 255 [M+H]⁺。

【0 2 3 1】

工程 2: t-ブチル 4-(4-クロロ-2-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 5 4】



バイアルに t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (186 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、メチル 1-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (280 mg、1.10 mmol、1.10 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (424 mg、2.00 mmol、2.00 当量) を加えた。実施例 1、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、320 mg (75% の収率) の t-ブチル 4-(4-クロロ-2-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺。

【0 2 3 2】

工程 3: 1-(2-((4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸の調製

10

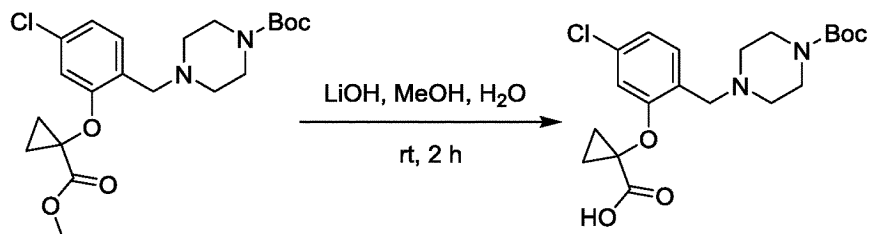
20

30

40

50

【化 1 5 5】

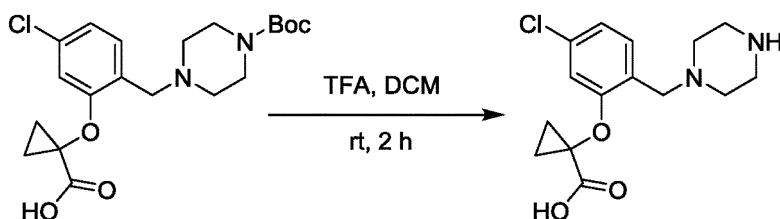


40 mL のバイアルに t -ブチル 4-((4-クロロ-2-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (320 mg、0.750 mmol、1.00 当量)、水酸化リチウム (54.0 mg、2.25 mmol、3.00 当量)、MeOH (20 mL) 及び水 (5 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた溶液を水 (20 mL) によってクエンチした。塩酸 (1 M) を用いて、溶液の pH 値を 5~6 に調整した。混合物を DCM (3×20 mL) で抽出し、水 (3×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、280 mg (90% の収率) の 1-(2-((4-(t -ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 411 [M+H]⁺。

【0 2 3 3】

工程 4: 1-(5-クロロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸の調製

【化 1 5 6】

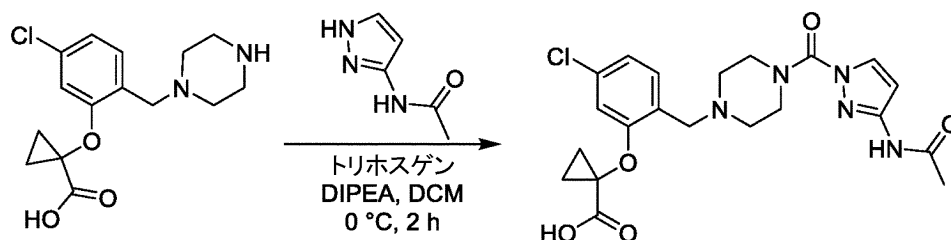


実施例 1、工程 3 に記載されるように、バイアルに 1-(2-((4-(t -ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (280 mg、0.680 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (15 mL) を充填して、211 mg (定量的) の 1-(5-クロロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸を白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 311 [M+H]⁺。

【0 2 3 4】

工程 5: 1-(2-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸の調製

【化 1 5 7】



10

20

30

40

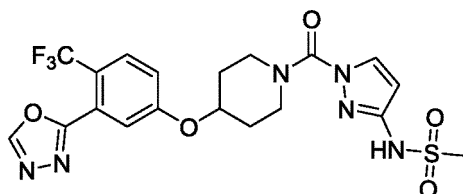
50

バイアルにN-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド(85.0mg、0.680mmol、1.00当量)、トリホスゲン(101mg、0.340mmol、0.50当量)及びDCM(15mL)を充填した。次に、DIPEA(529mg、4.10mmol、6.00当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次に、実施例2、工程5に記載されるように、1-(5-クロロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(211mg、0.680mmol、1.00当量)を加えた。粗生成物を分取HPLCによって精製して、56.0mg(18%の収率)の1-(2-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR:(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.08(s, 1H), 7.27-7.41(m, 2H), 6.98-7.12(m, 1H), 6.79(s, 1H), 4.05(br, 6H), 3.12(br, 4H), 2.11(s, 3H), 1.41-1.51(m, 2H), 1.21-1.32(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 462 [M+H]⁺.

【0235】

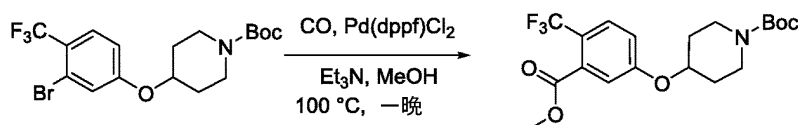
実施例5: N-(1-(4-(3-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化158】



工程1: tert-ブチル4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化159】



30 mLの圧力タンク反応器にtert-ブチル4-[3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00g、2.36mmol、1.00当量)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(173mg、0.236mmol、0.10当量)、メタノール(10mL)及びトリエチルアミン(715mg、7.08mmol、3.00当量)を充填した。一酸化炭素を導入し、反応混合物を100℃で一晩攪拌してから、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.750g(79%の収率)のtert-ブチル4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS(ESI, m/z): 404 [M+H]⁺.

【0236】

工程2: tert-ブチル4-(3-(ヒドラジンカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

10

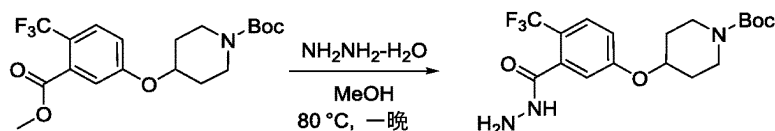
20

30

40

50

【化160】

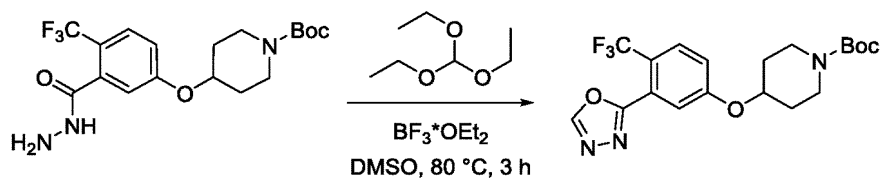


フラスコにtert-ブチル4-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(750mg、1.86mmol、1.00当量)、メタノール(30mL)及びヒドラジン水和物(465mg、9.29mmol、5.00当量)を充填した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、573mg(76%の収率)のtert-ブチル4-(3-(ヒドラジンカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS(ESI, m/z): 404 [M+H]⁺。

【0237】

工程3: tert-ブチル4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化161】

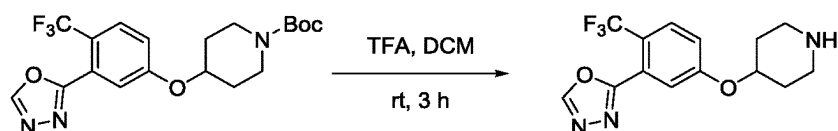


フラスコにtert-ブチル4-(3-(ヒドラジンカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(130mg、0.320mmol、1.00当量)、ジメチルスルホキシド(10mL)及び(ジエトキシメトキシ)エタン(191mg、1.29mmol、4.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌してから、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(55.0mg、0.390mmol、1.20当量)を加えた。反応混合物を80℃で約3時間攪拌し、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、40.0mg(30%の収率)のtert-ブチル4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS(ESI, m/z): 414 [M+H]⁺。

【0238】

工程4: 2-(5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾールの合成

【化162】



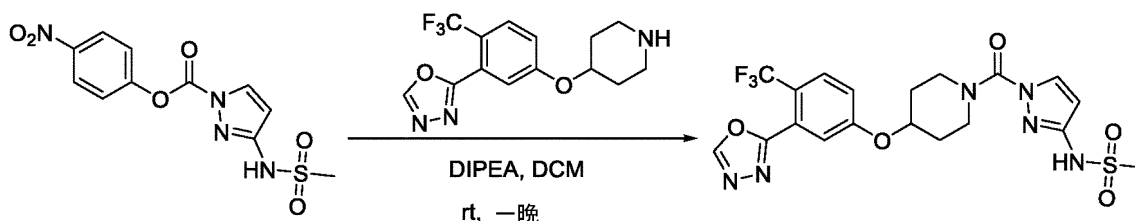
フラスコにtert-ブチル4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(80.

0 mg、0.190 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (4 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、100 mg (粗製) の 2-(5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾールを得た。LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺。

【0239】

工程 5: N-(1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化163】

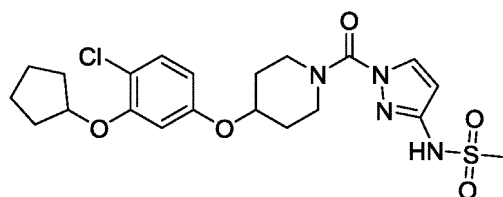


バイアルに窒素下で 4-ニトロフェニル 3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (104 mg、0.320 mmol、2.00 当量)、ジクロロメタン (10 mL) 及び 2-(5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール (48.6 mg、0.160 mmol、1.00 当量) を充填した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (60.0 mg、0.470 mmol、3.00 当量) を 0℃ で滴下して加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。混合物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (160 mg) を分取 HPLC によって精製して、25.8 mg (33% の収率) の N-(1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺。

【0240】

実施例 6: N-(1-(4-(4-クロロ-3-(シクロペンチルオキシ)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化164】



工程 1: 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

10

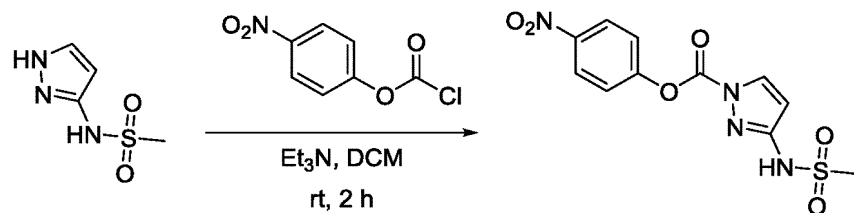
20

30

40

50

【化 1 6 5】

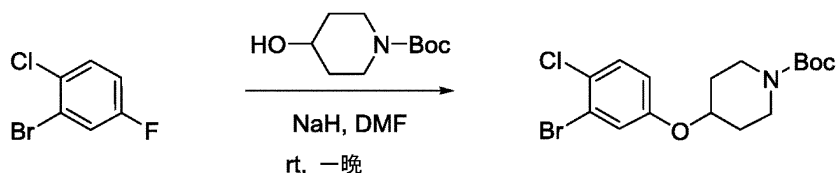


バイアルにDCM (10 mL) 中のN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (172 mg、1.07 mmol、1.00 当量) 及びクロロギ酸4-ニトロフェニル (237 mg、1.18 mmol、1.10 当量) を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、トリエチルアミン (324 mg、3.21 mmol、3.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、360 mg (粗製) の4-ニトロフェニル3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 327 [M+H]⁺。

【0241】

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

【化 1 6 6】

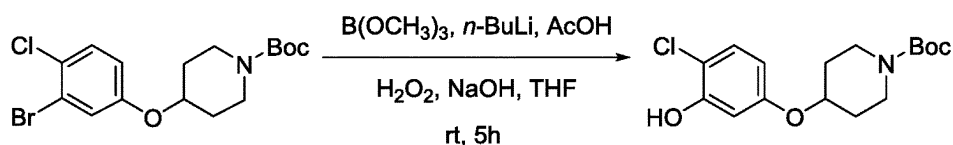


フラスコに*t*-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2.88 g、14.3 mmol、1.50 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 及び水素化ナトリウム (574 mg、14.3 mmol、1.50 当量、鉱油中60%) を充填した。得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した。2-ブロモ-1-クロロ-4-フルオロベンゼン (2.00 g、9.55 mmol、1.00 当量) を加えた。実施例1、工程4に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.62 g (70% の収率) の*t*-ブチル4-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 390 [M+H]⁺。

【0242】

工程3：*t*-ブチル4-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 6 7】



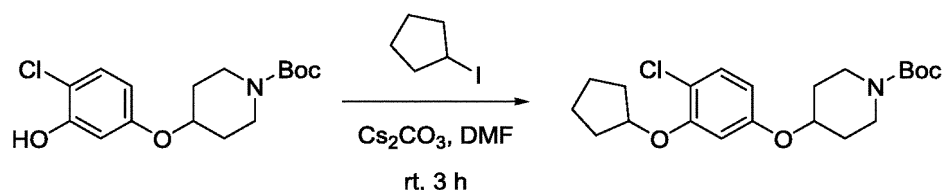
フラスコに窒素下で*t*-ブチル4-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (585 mg、1.50 mmol、1.00 当量)、ホウ酸トリメチル (203 mg、1.95 mmol、1.30 当量) 及びTHF (10 mL) を充填した。混合物を-78℃に冷却した。*n*-ブチルリチウム (0.78 mL、1.95 mmol、1.30 当量、ヘキサン中2.5 M) を0.5時間にわたって-78℃で滴下して加えた。酢酸 (180 mg、3.00 mmol、2.00 当量) を-20℃で加えた。過

酸化水素（855mg、7.50mmol、5.00当量、水中30%）を5分間にわたって-10℃で滴下して加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（20mL）でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、300mg（61%の収率）の α -ブチル 4-（4-クロロ-3-ヒドロキシフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS（ESI, m/z）：328 [M+H]⁺。

【0243】

工程4： α -ブチル 4-（4-クロロ-3-（シクロペンチルオキシ）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化168】

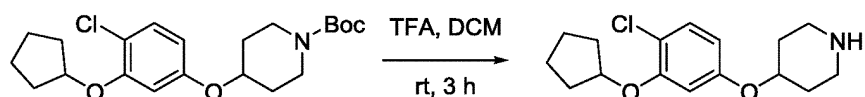


フラスコに α -ブチル 4-（4-クロロ-3-ヒドロキシフェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（300mg、0.920mmol、1.00当量）、N,N-ジメチルホルムアミド（5mL）、ヨードシクロペンタン（359mg、1.83mmol、2.00当量）及び炭酸セシウム（897mg、2.75mmol、3.00当量）を充填した。実施例3、工程3に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、水（10mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、260mg（72%の収率）の α -ブチル 4-（4-クロロ-3-（シクロペンチルオキシ）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：396 [M+H]⁺。

【0244】

工程5：4-（4-クロロ-3-（シクロペンチルオキシ）フェノキシ）ピペリジンの調製

【化169】



実施例1、工程3に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4-（4-クロロ-3-（シクロペンチルオキシ）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（260mg、0.660mmol、1.00当量）、DCM（10mL）及びTFA（2mL）を充填して、294mg（粗製）の4-（4-クロロ-3-（シクロペンチルオキシ）フェノキシ）ピペリジンを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：296 [M+H]⁺。

【0245】

工程6：N-（1-（4-（4-クロロ-3-（シクロペンチルオキシ）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

10

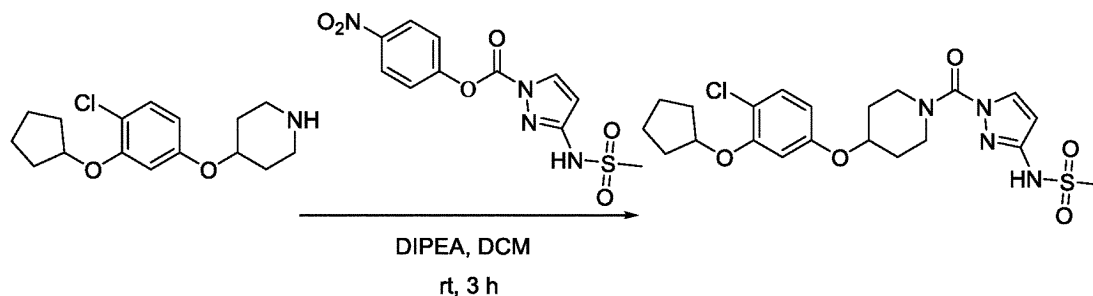
20

30

40

50

【化 170】

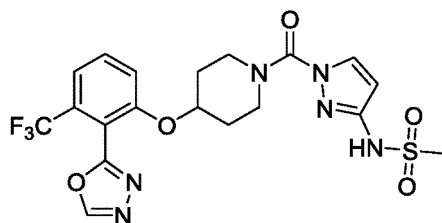


バイアルに窒素下で 4-ニトロフェニル 3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (430 mg、1.32 mmol、2.00 当量)、4-(4-クロロ-3-(シクロペンチルオキシ)フェノキシ)ピペリジン (194 mg、0.658 mmol、1.00 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。DIPEA (255 mg、1.98 mmol、3.00 当量) を 0℃ で滴下して加えた。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (250 mg) を分取 HPLC によって精製して、88.2 mg (28% の収率) の N-(1-(4-(4-クロロ-3-(シクロペンチルオキシ)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.54 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.43-6.46 (m, 1H), 6.34 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.56-4.59 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 8H), 1.64-1.67 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 505 [M+Na]⁺.

【0246】

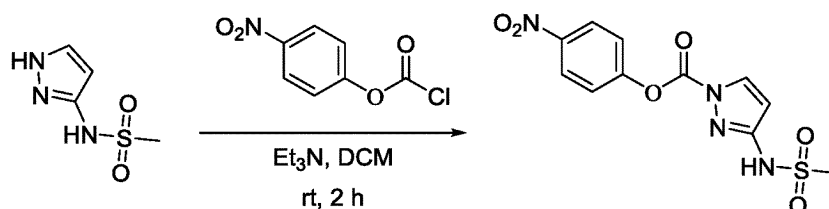
実施例 7: N-(1-(4-(2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化 171】



工程 1: 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化 172】

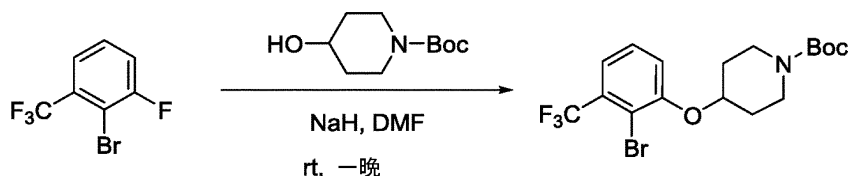


バイアルにDCM (10 mL) 中のN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (172 mg、1.07 mmol、1.00 当量) 及びクロロギ酸4-ニトロフェニル (237 mg、1.18 mmol、1.10 当量) を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、トリエチルアミン (324 mg、3.21 mmol、3.00 当量) を加えて、360 mg (粗製) の4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを得た。LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0247】

工程2: t-ブチル4-(2-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化173】

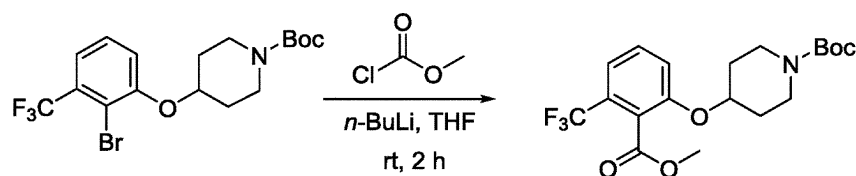


フラスコにt-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.24 g、6.16 mmol、1.50 当量) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を充填した。得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した。水素化ナトリウム (247 mg、6.16 mmol、1.50 当量、鉱油中60%) を加えた。得られた溶液を0℃で0.5時間攪拌した。実施例4、工程1に記載されるように、2-ブロモ-1-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.00 g、4.12 mmol、1.00 当量) を加えた。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.30 g (74% の収率) のt-ブチル4-(2-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 424 [M+H]⁺。

【0248】

工程3: t-ブチル4-(2-(メトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化174】



フラスコに窒素下でt-ブチル4-(2-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.80 g、4.18 mmol、1.00 当量) を充填した。THF (10 mL) を加えた。n-ブチルリチウム (2 mL、5.02 mmol、1.20 当量、n-ヘキサン中2.5 M) を-78℃で滴下して加えた。混合物を-78℃で15分間攪拌した。クロロ(メトキシ)メタノン (1.19 g、12.6 mmol、3.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液をEtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.180 g (11% の収率) のt-ブチル4-(2-(メトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 404 [M+H]⁺。

【0249】

10

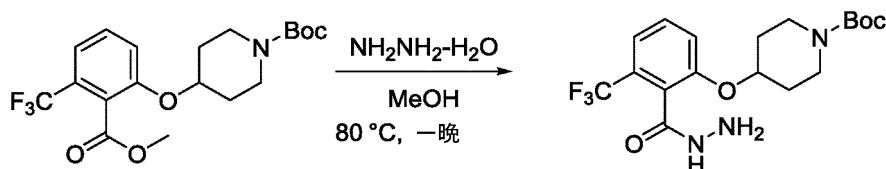
20

30

40

50

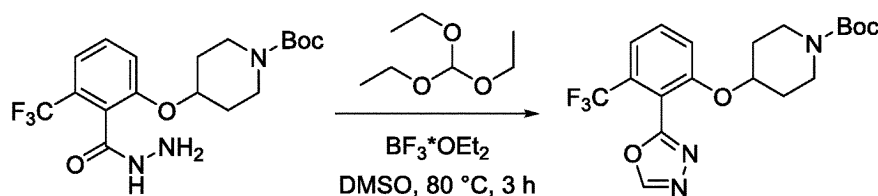
工程 4： α -ブチル 4-（2-（ヒドラジンカルボニル）-3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化 175】



フラスコに α -ブチル 4-（2-（メトキシカルボニル）-3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（300 mg、0.740 mmol、1.00 当量）、ヒドラジン水和物（247 mg、3.70 mmol、5.00 当量、水中 80%）及び MeOH（40 mL）を充填した。実施例 5、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、199 mg（66% の収率）の α -ブチル 4-（2-（ヒドラジンカルボニル）-3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI， m/z ）：404 $[M+H]^+$ 。

【0250】

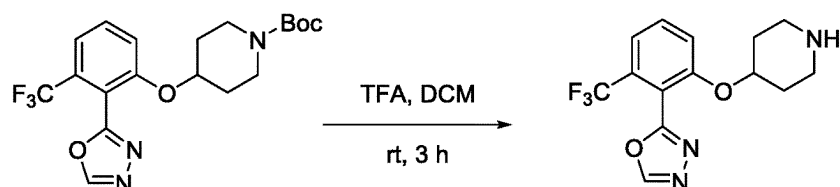
工程 5： α -ブチル 4-（2-（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化 176】



フラスコに α -ブチル 4-（2-（ヒドラジンカルボニル）-3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（199 mg、0.490 mmol、1.00 当量）、DMSO（10 mL）及び（ジエトキシメトキシ）エタン（293 mg、1.98 mmol、4.00 当量）を充填した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。三フッ化ホウ素エーテラート（84.2 mg、0.588 mmol、1.20 当量）を加えた。実施例 5、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を 80 °C で約 3 時間攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、33.0 mg（16% の収率）の α -ブチル 4-（2-（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-3-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI， m/z ）：414 $[M+H]^+$ 。

【0251】

工程 6：2-（2-（ピペリジン-4-イルオキシ）-6-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,3,4-オキサジアゾールの調製
【化 177】



10

20

30

40

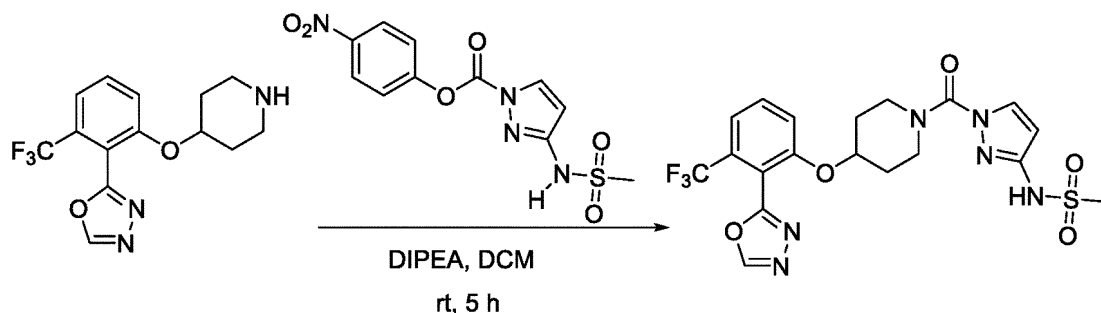
50

実施例 1、工程 3 に記載されるように、フラスコに tert -ブチル 4- (2- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (33.0 mg、0.0800 mmol、1.00 当量)、DCM (4 mL) 及び TFA (1 mL) を充填して、30.0 mg (粗製) の 2- (2- (ピペリジン-4-イルオキシ) -6- (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾールを赤色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺。

【0252】

工程 7: N- (1- (4- (2- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

【化 178】

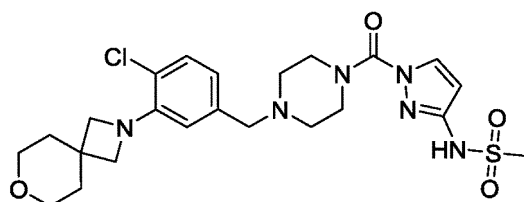


バイアルに窒素下で 2- (2- (ピペリジン-4-イルオキシ) -6- (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (20.0 mg、0.0639 mmol、1.00 当量)、4-ニトロフェニル 3- (メチルスルホンアミド) -1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (52.2 mg、0.160 mmol、2.50 当量) 及び DCM (5 mL) を充填した。DIPEA (24.8 mg、0.192 mmol、3.00 当量) を 0℃ で滴下して加えた。実施例 2、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチした。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、10.5 mg (33% の収率) の N- (1- (4- (2- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.03-2.16 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺。

【0253】

実施例 8: N- (1- (4- (4-クロロ-3- (7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミド

【化 179】



10

20

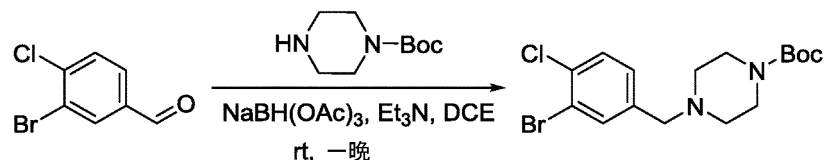
30

40

50

工程 1：*tert*-ブチル 4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 180】

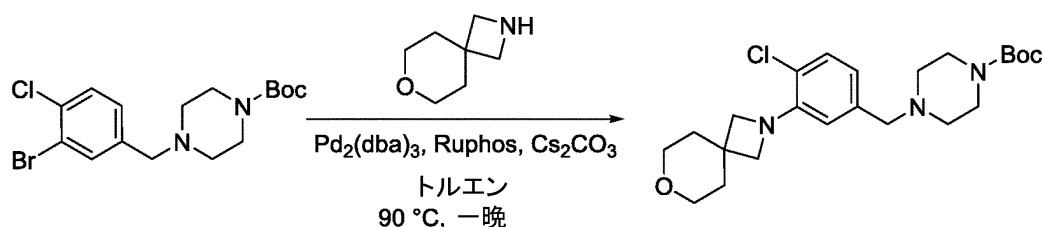


フラスコに 3-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド（1.00 g、4.56 mmol、1.00 当量）、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（1.02 g、5.48 mmol、1.20 当量）、トリエチルアミン（1.38 g、13.7 mmol、3.00 当量）及び DCE（10 mL）を充填した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（2.90 g、13.7 mmol、3.00 当量）を加えた。実施例 1、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.50 g（84%の収率）の *tert*-ブチル 4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：389 [M+H]⁺。

【0254】

工程 2：*tert*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化 181】



フラスコに *tert*-ブチル 4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレート（200 mg、0.513 mmol、1.00 当量）、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン（78.2 mg、0.616 mmol、1.20 当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（23.5 mg、0.0256 mmol、0.05 当量）、ジシクロヘキシル（2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル）ホスフィン（47.9 mg、0.102 mmol、0.20 当量）、炭酸セシウム（502 mg、1.54 mmol、3.00 当量）及びトルエン（5 mL）を充填した。得られた溶液を 90°Cで一晩攪拌し、水（5 mL）でクエンチした。得られた溶液を DCM（3 × 20 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（2 × 5 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、105 mg（47%の収率）の *tert*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：436 [M+H]⁺。

【0255】

工程 3：2-（2-クロロ-5-（ピペラジン-1-イルメチル）フェニル）-7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナンの調製

10

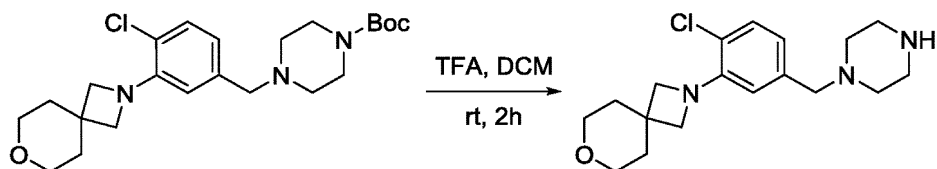
20

30

40

50

【化 182】

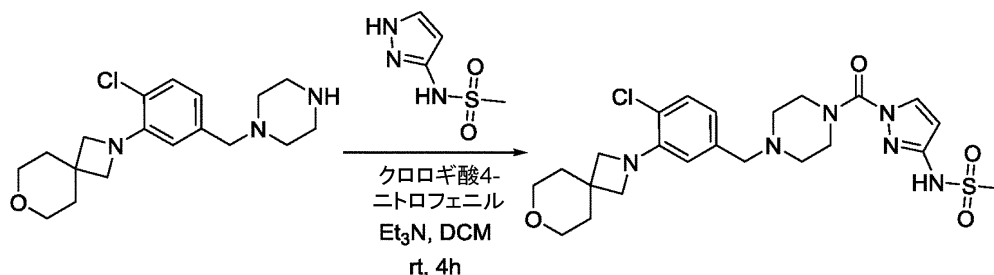


実施例 1、工程 3 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4- (4-クロロ-3- (7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (105 mg、0.241 mmol、1.00 当量)、DCM (4 mL) 及び TFA (1 mL) を充填して、100 mg (粗製) の 2- (2-クロロ-5- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル) -7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 336 [M+H]⁺。

【0256】

工程 4 : N- (1- (4- (4-クロロ-3- (7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

【化 183】



フラスコにクロロギ酸 4-ニトロフェニル (114 mg、0.564 mmol、2.10 当量)、DCM (5 mL) 及び N- (1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミド (86.2 mg、0.535 mmol、2.00 当量) を充填した。トリエチルアミン (108 mg、1.07 mmol、4.00 当量) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。2- (2-クロロ-5- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル) -7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン (90.0 mg、0.268 mmol、1.00 当量) を加えた。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチした。粗生成物 (140 mg) を分取 HPLC によって精製して、56.0 mg (40% の収率) の N- (1- (4- (4-クロロ-3- (7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.31 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 8H), 3.66-3.70 (m, 4H), 3.50 (br, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.56 (br, 4H), 1.83-1.86 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 523 [M+H]⁺。

【0257】

実施例 9 : 5- (2-クロロ-5- ((4- (3- (メチルスルホンアミド) -1H-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) ヘキサヒドロピロロ [3,4-c] ピロール-2 (1H) -カルボキサミド

10

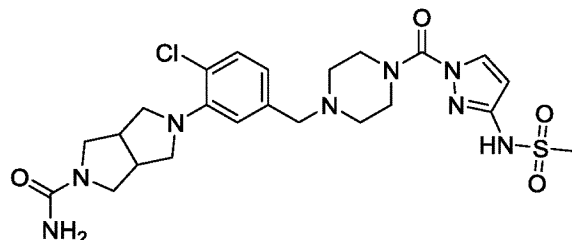
20

30

40

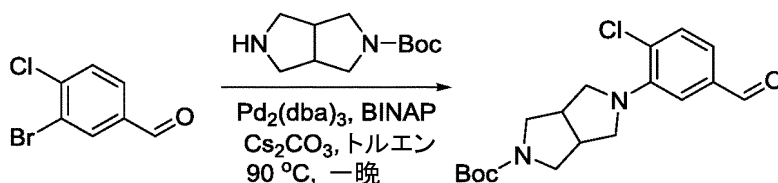
50

【化184】



工程1：*t*-ブチル5-(2-クロロ-5-ホルミルフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化185】

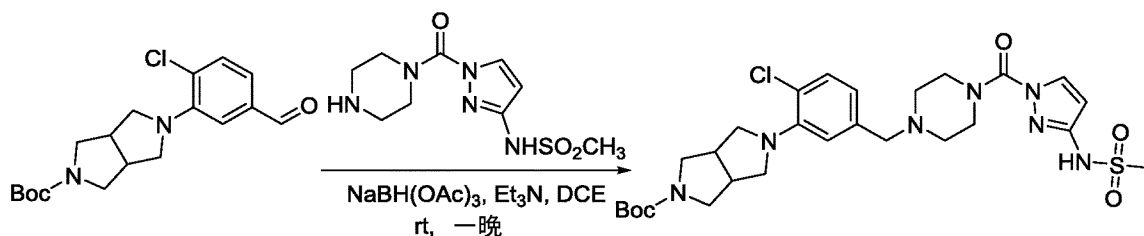


フラスコに3-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド(4.00g、18.2mmol、1.00当量)、*t*-ブチルオクタヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2-カルボキシレート(5.83g、27.5mmol、1.50当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(838mg、0.920mmol、0.05当量)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(1.71g、2.75mmol、0.15当量)、炭酸セシウム(17.9g、54.9mmol、3.00当量)及びトルエン(50mL)を充填した。得られた溶液を90℃で一晩攪拌し、水(100mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×100mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、5.00g(78%の収率)の*t*-ブチル5-(2-クロロ-5-ホルミルフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, *m/z*): 351 [M+H]⁺。

【0258】

工程2：*t*-ブチル5-(2-クロロ-5-(4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化186】



フラスコに*t*-ブチル5-(2-クロロ-5-ホルミルフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(1.40g、3.99mmol、1.00当量)、DCE(20mL)、N-[1-[(4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル]メタンスルホンアミド(1.42g、5.20mmol、1.30当量)及びトリエチルアミン(1.21g、11.9mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキ

【 0 2 5 9 】

10

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 9 to compound 10. Compound 9, which features a Boc-protected indoline moiety, is treated with TFA in DCM at room temperature (rt) for 2 hours. The reaction results in the removal of the Boc group, yielding compound 10, where the indoline NH is exposed.

20

【 0 2 6 0 】

30

Reaction scheme showing the conversion of a starting material to a product using TMSNCO in DCM at room temperature (rt) for one night (一晚).

Starting material: A complex molecule featuring a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system, a 4-chlorophenyl group, a piperazine ring, and a 1H-pyrazole ring substituted with a methanesulfonyl group.

Reagents: TMSNCO, DCM, rt, 一晚.

Product: The corresponding carbamate, where the methanesulfonyl group has been converted to a carbamate group (-NH-C(=O)-NH₂).

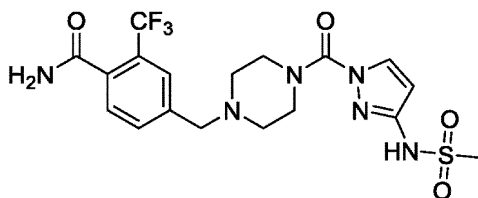
40

50

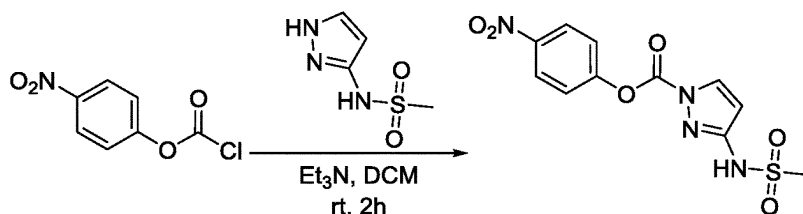
ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキサミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 (br, 1H), 8.02 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.33 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.54 (br, 2H), 3.84 (br, 4H), 3.51-3.70 (m, 6H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (br, 2H), 2.54 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 551 [M+H]⁺.

【0261】

実施例10: 4-(4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジーン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
【化189】



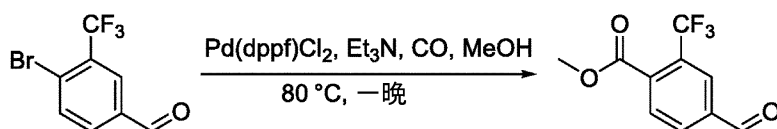
工程1: 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製
【化190】



実施例1、工程1に記載されるように、フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンルホンアミド(161 mg、1.00 mmol、1.00当量)、DCM(10 mL)、トリエチルアミン(404 mg、3.99 mmol、4.00当量)及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(241 mg、1.20 mmol、1.20当量)を充填して、326 mg(粗製)の4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の粉末として得た。LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺.

【0262】

工程2: メチル 4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートの調製
【化191】



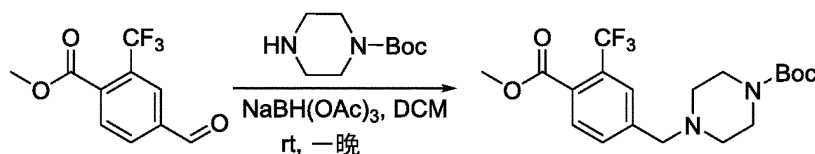
フラスコに4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.61 g、6.36 mmol、1.00当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(0.466 g、0.636 mmol、0.10当量)、トリエチルアミン(1.93 g、19.1 mmol、3.00当量)及びMeOH(15 mL)を充填した。それに一酸化炭素(10気圧)を導入した。実施例5、工程3に記載されるように、得られた溶液を80°Cで一晩攪拌し、次に水(30 mL)でクエンチした。残渣を

シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.00 g (68%の収率)のメチル4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.4 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

【0263】

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

【化192】

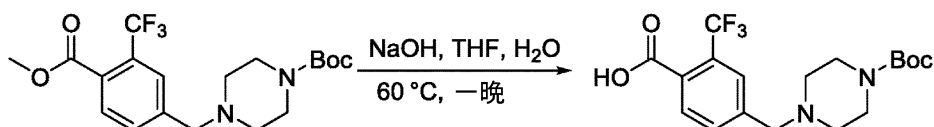


フラスコにメチル4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(0.800 g、3.45 mmol、1.00当量)、t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.962 g、5.17 mmol、1.50当量)及びDCM(15 mL)を充填した。混合物を室温で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.93 g、13.8 mmol、4.00当量)を加えた。実施例1、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水(30 mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.26 g (91%の収率)のt-ブチル4-(4-(メトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺。

【0264】

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

【化193】



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

【0265】

工程5: t-ブチル4-(4-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

10

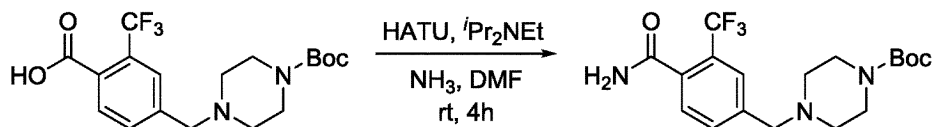
20

30

40

50

【化194】

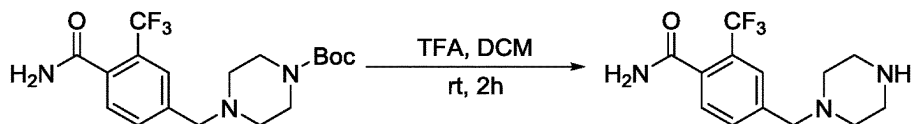


フラスコに4-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl)methyl)-2-(trifluoromethyl)安息香酸(1.24g、3.19mmol、1.00当量)、HATU(2.43g、6.39mmol、2.00当量)、DIPEA(1.24g、12.8mmol、4.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)及びアンモニア(1, 4-ジオキサン溶液中0.5M、63.8mL、31.9mmol、10.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.00g(81%の収率)のtert-butyl 4-((4-carbamoyl-3-(trifluoromethyl)benzyl)piperidin-1-yl)carboxylateを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 388 [M+H]⁺。

【0266】

工程6: 4-(piperidin-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)benzamideの調製

【化195】

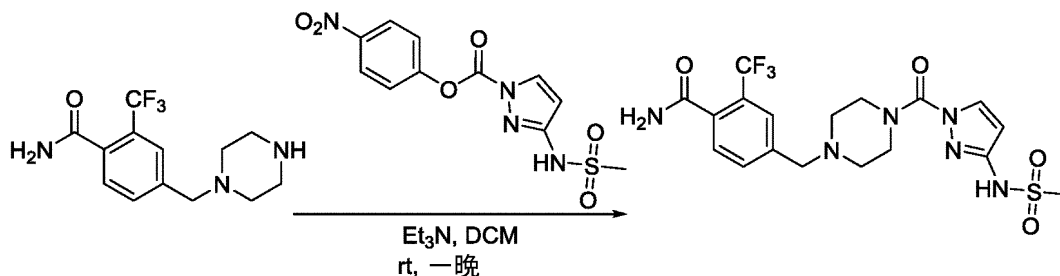


実施例1、工程3に記載されるように、フラスコにtert-butyl 4-[[4-carbamoyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]piperidin-1-carboxylate(520mg、1.34mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及びTFA(3mL)を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、550mg(粗製)の4-(piperidin-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)benzamideを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 288 [M+H]⁺。

【0267】

工程7: 4-((4-(3-(methylsulfonyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-methylpiperidin-1-yl)methyl)-2-(trifluoromethyl)benzamideの調製

【化196】



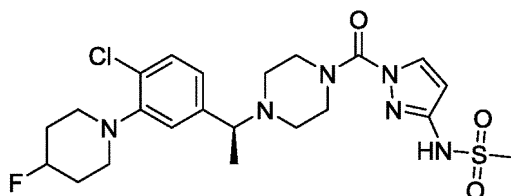
実施例1、工程1に記載されるように、フラスコに4-(piperidin-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)benzamide(185mg、0.645mmol、1.00当量)、4-nitrophenyl 3-(methylsulfonyl)-1H-pyrazol-1-carboxylate(316mg、0.968mmol、1.50当量)、DCM(10mL)及びトリエチルアミン(261mg、2.58mmol、4.00当量)を充填した。粗生成物(280mg)を分取HPLCによって精製して、86.9mg(28%の

収率) の 4-((4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.17 (br, 1H), 6.31 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.94 (br, 1H), 5.83 (br, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 475 [M+H]⁺.

【0268】

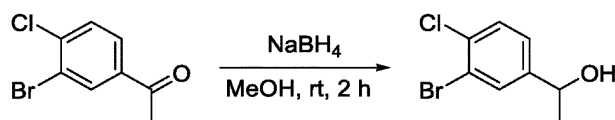
実施例 11: (S)-N-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化197】



工程 1: 1-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)エタン-1-オールの調製

【化198】

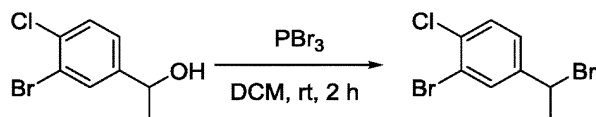


バイアルに 1-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)エタン-1-オン (1.00 g、4.28 mmol、1.00 当量) 及び MeOH (20 mL) を充填した。水素化ホウ素ナトリウム (0.325 g、8.56 mmol、2.00 当量) を 0℃ で加えた。実施例 1、工程 4 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチして、0.930 g (定量的) の 1-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)エタン-1-オールを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 235 [M+H]⁺.

【0269】

工程 2: 2-ブロモ-4-(1-ブロモエチル)-1-クロロベンゼンの調製

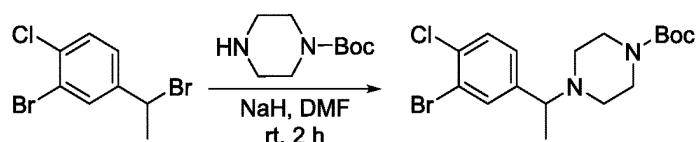
【化199】



フラスコに 1-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)エタン-1-オール (0.900 g、3.81 mmol、1.00 当量) 及び DCM (20 mL) を充填した。トリブロモホスファン (10.3 g、38.1 mmol、10.0 当量) を窒素雰囲気下において 0℃ で滴下して加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) によってクエンチした。混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.827 g (72% の収率) の 2-ブロモ-4-(1-ブロモエチル)-1-クロロベンゼンを黄色の油として得た。

【0270】

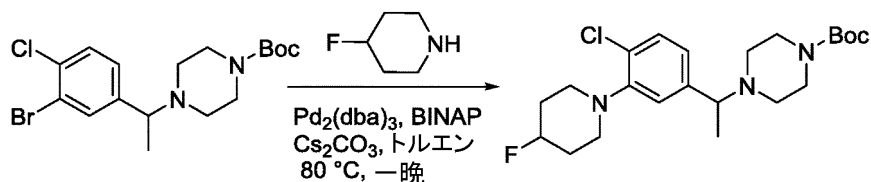
工程 3：*tert*-ブチル 4-（1-（3-ブロモ-4-クロロフェニル）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製
【化 200】



40 mL のバイアルに 2-ブロモ-4-（1-ブロモエチル）-1-クロロベンゼン（0.827 g、2.77 mmol、1.00 当量）及び N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）を充填した。次に、水素化ナトリウム（油中 60%、0.556 g、13.9 mmol、3.00 当量）を 0℃ で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。次に、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（1.03 g、5.53 mmol、2.00 当量）を加えた。実施例 4、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩撹拌し、水（10 mL）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.950 g（85% の収率）の *tert*-ブチル 4-（1-（3-ブロモ-4-クロロフェニル）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：403 [M+H]⁺。

【0271】

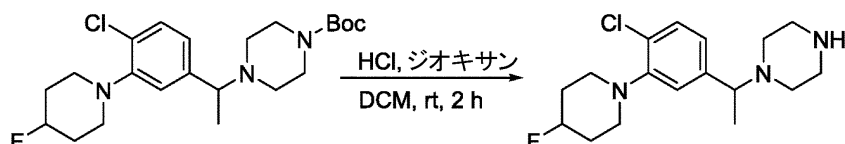
工程 4：*tert*-ブチル 4-（1-（4-クロロ-3-（4-フルオロピペリジン-1-イル）フェニル）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製
【化 201】



40 mL のバイアルに *tert*-ブチル 4-〔1-（3-ブロモ-4-クロロフェニル）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（590 mg、1.46 mmol、1.00 当量）、4-フルオロピペリジン（304 mg、2.19 mmol、1.50 当量）、炭酸セシウム（1430 mg、4.38 mmol、3.00 当量）及びトルエン（20 mL）を充填した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（75.6 mg、0.0730 mmol、0.05 当量）及びラセミー 2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（684 mg、1.10 mmol、0.75 当量）を窒素雰囲気下で加えた。実施例 9、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 80℃ で一晩撹拌し、水（10 mL）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、453 mg（73% の収率）の *tert*-ブチル 4-（1-（4-クロロ-3-（4-フルオロピペリジン-1-イル）フェニル）エチル）ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：426 [M+H]⁺。

【0272】

工程 5：1-（1-（4-クロロ-3-（4-フルオロピペリジン-1-イル）フェニル）エチル）ピペラジンの調製
【化 202】



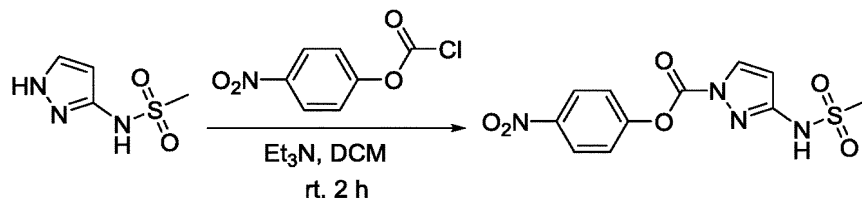
フラスコに *tert*-ブチル 4-（1-（4-クロロ-3-（4-フルオロピペリジン-1-

イル) フェニル) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (453 mg、1.06 mmol、1.00 当量)、濃 HCl (2 mL) 及び DCM (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、345 mg (定量的) の1-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル) フェニル) エチル) ピペラジンを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 326 [M+H]⁺。

【0273】

工程6: 4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化203】

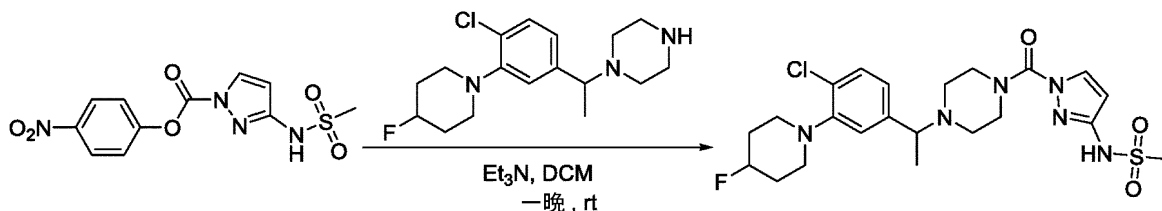


40 mL のバイアルに N-(1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミド (273 mg、1.69 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (428 mg、4.23 mmol、3.00 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (279 mg、1.38 mmol、1.00 当量) を 0℃ で滴下して加えて、450 mg (定量的) の 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0274】

工程7: N-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル) フェニル) エチル) ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

【化204】



フラスコに1-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル) フェニル) エチル) ピペラジン (345 mg、1.06 mmol、1.00 当量)、4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (450 mg、1.38 mmol、1.30 当量)、トリエチルアミン (535 mg、5.29 mmol、5.00 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、195 mg (36% の収率) の N-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル) フェニル) エチル) ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺。

【0275】

工程8: (S)-N-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル) フェニル) エチル) ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

10

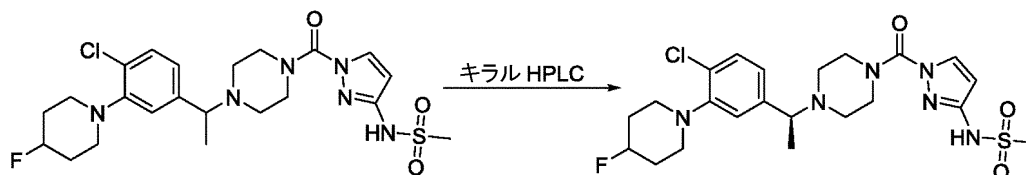
20

30

40

50

【化205】

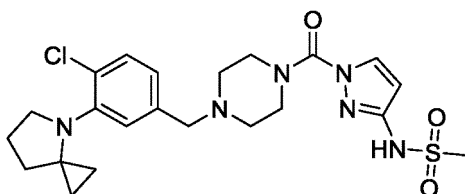


N-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (195 mg、0.380 mmol、1.00 当量) をキラル HPLC によって分離した。キラル HPLC 分離により、53.8 mg (55% の収率) の (S)-N-(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.97–8.09 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.27–7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08–7.18 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.92–7.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.17–6.31 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.67–4.95 (m, 1H), 3.70–3.90 (br, 4H), 3.43–3.57 (m, 1H), 3.05–3.23 (m, 5H), 2.92–3.03 (m, 2H), 2.58–2.72 (m, 2H), 2.41–2.58 (m, 2H), 1.89–2.20 (m, 4H), 1.33–1.48 (d, J=6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 513 [M+H]⁺.

【0276】

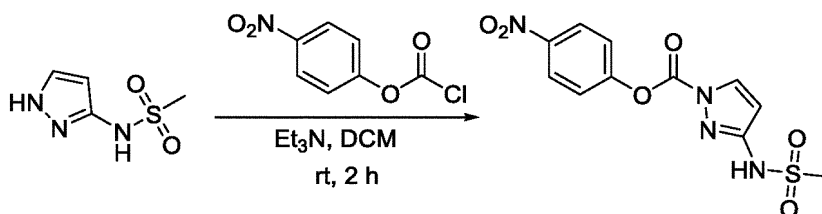
実施例 12: N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化206】



工程 1: 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化207】

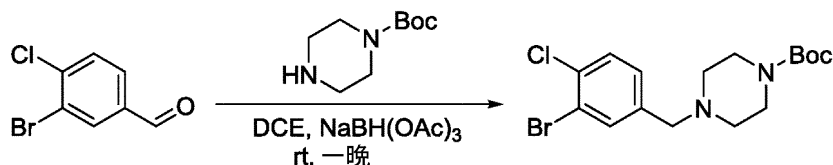


フラスコに N-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (322 mg、2.00 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及びトリエチルアミン (606 mg、5.99 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (485 mg、2.41 mmol、1.20 当量) を 0℃ で加えて、635 mg (粗製) の 4-ニトロフェニル 3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺.

【0277】

工程2：*tert*-ブチル 4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【化208】

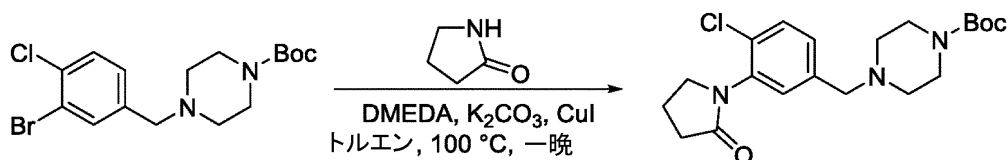


フラスコに3-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド（4.38 g、20.0 mmol、1.00当量）、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（4.09 g、22.0 mmol、1.10当量）及びDCE（15 mL）を充填した。室温で1時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（8.48 g、40.01 mmol、2.00当量）を加えた。実施例1、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（10 mL）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.9 g（50%の収率）の*tert*-ブチル 4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：389 [M+H]⁺。

【0278】

工程3：*tert*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（2-オキソピロリジン-1-イル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化209】



50 mLの丸底フラスコに*tert*-ブチル 4-〔（3-ブロモ-4-クロロフェニル）メチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（500 mg、1.28 mmol、1.00当量）、ピロリジン-2-オン（163 mg、1.92 mmol、1.50当量）、トルエン（10 mL）、炭酸カリウム（530 mg、3.83 mmol、3.00当量）、ヨウ化第一銅（24.3 mg、0.130 mmol、0.10当量）及び*N,N'*-ジメチルエタンジアミン（22.5 mg、0.262 mmol、0.20当量）を充填した。得られた溶液を窒素雰囲気下において100 °Cで一晩攪拌し、水（30 mL）によってクエンチした。混合物をEtOAc（3×50 mL）で抽出し、有機層を組み合わせて、水（3×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、333 mg（66%の収率）の*tert*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（2-オキソピロリジン-1-イル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI，*m/z*）：394 [M+H]⁺。

【0279】

工程4：*tert*-ブチル 4-（4-クロロ-3-（4-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-4-イル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

10

20

30

40

50

10



【化 2 1 1】



【化 2 1 2】



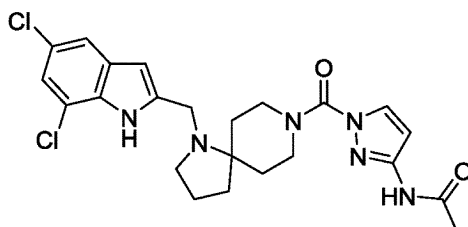
50

エニル) - 4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン (130 mg、0.425 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL)、4 - ニトロフェニル 3 - メタンスルホンアミド - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (163 mg、0.510 mmol、1.20 当量) 及びトリエチルアミン (85.9 mg、0.850 mmol、2.00 当量) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、35.9 mg (17% の収率) の N - (1 - (4 - (4 - クロロ - 3 - (4 - アザスピロ [2.4] ヘプタン - 4 - イル) ベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタンスルホンアミドを淡黄色の固体として得た。¹H NMR: (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.00 - 8.10 (s, 1H), 7.30 - 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 6.85 - 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.20 - 6.30 (m, 1H), 3.78 - 4.00 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.48 - 2.68 (m, 4H), 1.84 - 2.08 (m, 4H), 0.77 - 0.87 (m, 2H), 0.68 - 0.77 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 493 [M+H]⁺.

【0282】

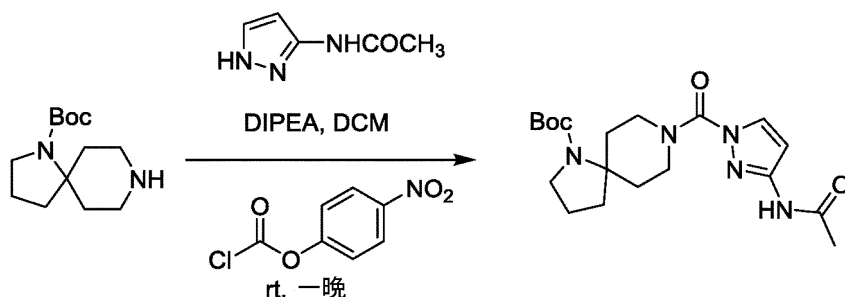
実施例 13: N - (1 - (1 - ((5, 7 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アセトアミド

【化 213】



工程 1: t-ブチル 8 - (3 - アセトアミド - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) - 1, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 1 - カルボキシレートの調製

【化 214】



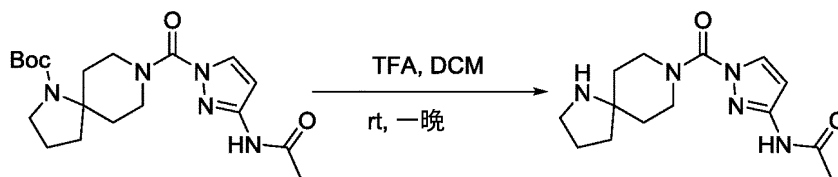
フラスコに N - (1H - ピラゾール - 3 - イル) アセトアミド (1.00 g、7.99 mmol、1.00 当量)、DCM (15 mL) 及び DIPEA (2.06 g、15.9 mmol、1.99 当量) を充填した。DCM (5 mL) 中のクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (1.78 g、8.83 mmol、1.11 当量) を 0 °C で滴下して加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、t-ブチル 1, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 1 - カルボキシレート (1.92 g、7.99 mmol、1.00 当量) を加えた。実施例 2、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.23 g (71% の収率) の t-ブチル 8 - (3 - アセトアミド - 1H - ピラゾール - 1 - カル

ボニル) - 1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 392 [M+H]⁺。

【0283】

工程2: N-(1-(1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニル) - 1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

【化215】



10

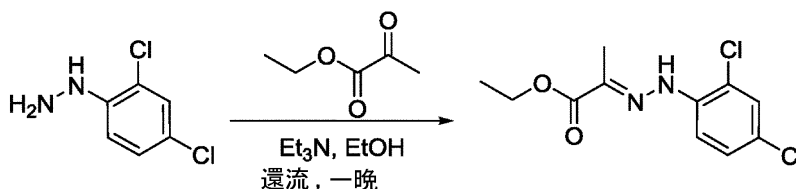
実施例1、工程3に記載されるように、フラスコにtert-ブチル 8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル) - 1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-カルボキシレート (2.23 g、5.70 mmol、1.00 当量)、DCM (20 mL) 及び TFA (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、1.58 g (粗製) の N-(1-(1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボニル) - 1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドを淡黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 292 [M+H]⁺。

【0284】

20

工程3: エチル (E) - 2-(2-(2, 4-ジクロロフェニル) ヒドラジニリデン) プロパノエートの調製

【化216】



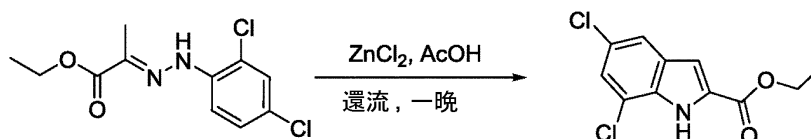
250 mL の丸底フラスコに (2, 4-ジクロロフェニル) ヒドラジン (10.0 g、56.8 mmol、1.00 当量)、エタノール (50 mL)、2-オキソプロパン酸エチル (6.59 g、56.8 mmol、1.00 当量) 及びトリエチルアミン (5.74 g、56.8 mmol、1.50 当量) を充填した。得られた溶液を一晩還流させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.15 g (31% の収率) のエチル (E) - 2-(2-(2, 4-ジクロロフェニル) ヒドラジニリデン) プロパノエートを淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 275 [M+H]⁺。

30

【0285】

工程4: エチル 5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボキシレートの調製

【化217】



40

フラスコにエチル (2E) - 2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル) ヒドラジン-1-イルイリデン] プロパノエート (3.00 g、10.9 mmol、1.00 当量)、酢酸 (50 mL) 及び塩化亜鉛 (27.2 g、200 mmol、18.3 当量) を充填した。得られた溶液を一晩還流させ、室温に冷まし、水 (200 mL) に注いだ。固体をろ過によって収集し、水 (3 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させて、2.30 g (82% の収率) の

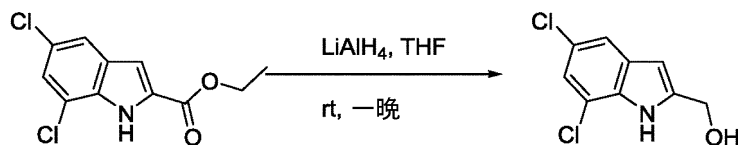
50

エチル 5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボキシレートを褐色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 258 [M+H]⁺

【0286】

工程5: (5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-イル) メタノールの調製

【化218】



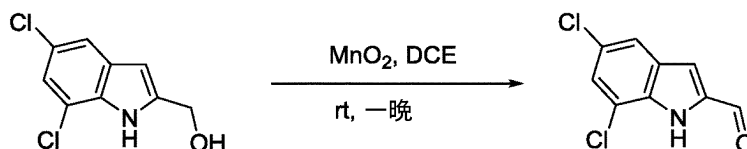
10

バイアルにエチル 5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボキシレート (500 mg、1.94 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL) 及び水素化アルミニウムリチウム (111 mg、2.92 mmol、1.51 当量) を充填した。得られた溶液を窒素下において室温で一晩撹拌した。次に、水 (111 mL)、15%の水酸化ナトリウム溶液 (111 mg) 及び水 (333 mL) を 0℃ で順次加えた。固体をろ過して取り除き、THF (3×10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、339 mg (81% の収率) の (5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-イル) メタノールを褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 216 [M+H]⁺。

【0287】

工程6: 5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルバルデヒドの調製

【化219】



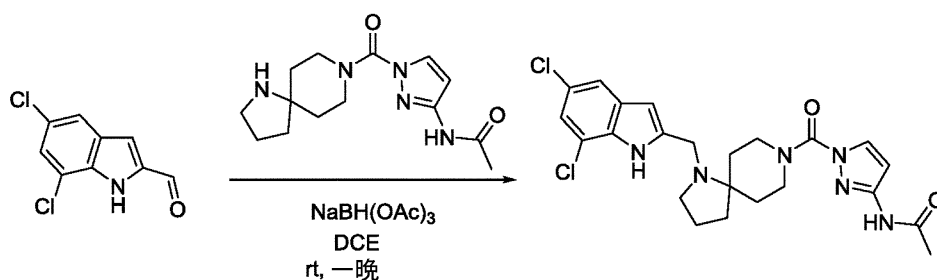
20

バイアルに (5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-イル) メタノール (0.339 g、1.57 mmol、1.00 当量)、DCE (10 mL) 及び二酸化マンガン (1.37 g、15.8 mmol、10.0 当量) を充填した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。固体をろ過して取り除き、DCE (3×10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.203 g (60% の収率) の 5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルバルデヒドを褐色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 214 [M+H]⁺。

【0288】

工程7: N-(1-(1-((5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-イル) メチル)-1, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

【化220】



30

40

バイアルに 5, 7-ジクロロ-1H-インドール-2-カルバルデヒド (102 mg、0.477 mmol、1.00 当量)、DCE (10 mL) 及び N-(1-[1, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-イル) アセト

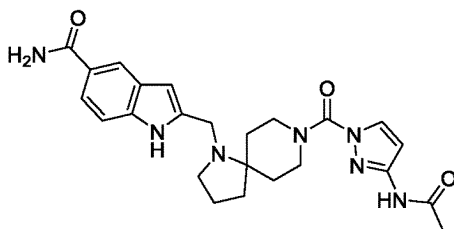
50

アミド (132 mg、0.477 mmol、1.00 当量) を充填した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (253 mg、1.19 mmol、2.51 当量) を加えた。実施例 1、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) によってクエンチした。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、59.7 mg (26% の収率) の N-(1-(1-(5,7-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.72 (br, 1H), 7.90-8.15 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 6.80-7.02 (m, 1H), 6.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.48-4.72 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.62-2.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.98 (m, 6H), 1.45-1.59 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺.

【0289】

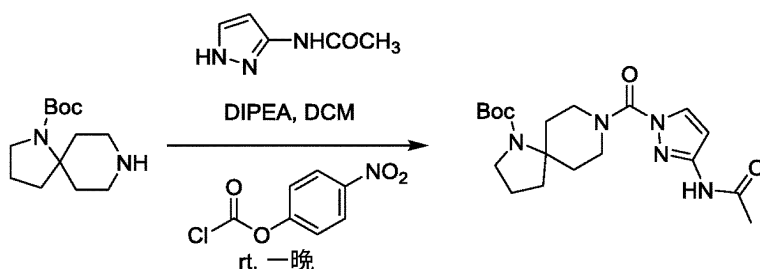
実施例 14: 2-(8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-1H-インドール-5-カルボキサミド

【化221】



工程 1: t-ブチル 8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート

【化222】

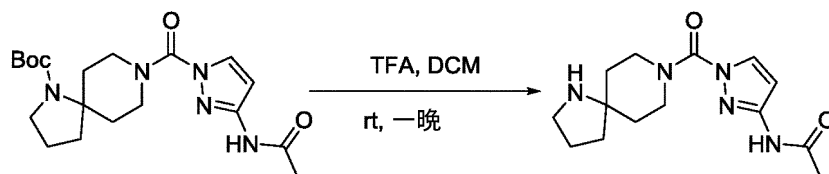


フラスコに N-(1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド (1.00 g、7.99 mmol、1.00 当量)、DCM (15 mL) 及び DIPEA (2.06 g、15.9 mmol、2.00 当量) を充填した。DCM (5 mL) 中のクロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.78 g、8.83 mmol、1.11 当量) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に t-ブチル 1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート (1.92 g、7.99 mmol、1.00 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) によってクエンチした。混合物を DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにかけて、2.23 g (71% の収率) の t-ブチル 8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレートをオフホワイトの固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 392 [M+H]⁺.

【0290】

工程2：N-（1-（1，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）アセトアミドの合成

【化223】



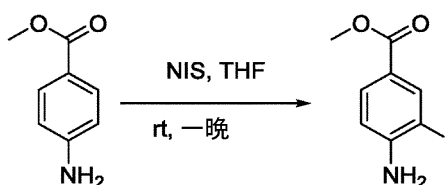
10

実施例1、工程3に記載されるように、丸底フラスコに α -ブチル8-（3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル）-1，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-カルボキシレート（2.23 g、5.70 mmol、1.00当量）、DCM（10 mL）及びTFA（3 mL）を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、1.58 g（粗製）のN-（1-（1，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）アセトアミドを淡黄色の油として得た。LCMS（ESI，m/z）：292 [M+H]⁺。

【0291】

工程3：メチル4-アミノ-3-ヨードベンゾエートの調製

【化224】



20

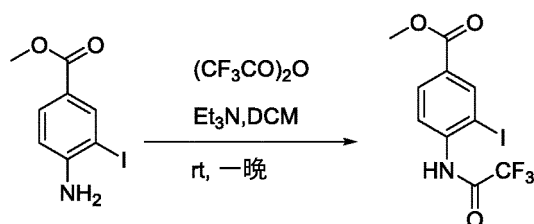
フラスコに4-アミノ安息香酸メチル（9.00 g、59.5 mmol、1.00当量）、THF（100 mL）及び1-ヨード-5-ピロリジンジオン（16.2 g、72.0 mmol、1.20当量）を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水（50 mL）で希釈し、DCM（3×50 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、水（3×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、7.60 g（46%の収率）のメチル4-アミノ-3-ヨードベンゾエートを黄色の固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：278 [M+H]⁺。

30

【0292】

工程4：メチル3-ヨード-4-（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）ベンゾエートの調製

【化225】



40

丸底フラスコにメチル4-アミノ-3-ヨードベンゾエート（7.50 g、27.1 mmol、1.00当量）、DCM（50 mL）、トリエチルアミン（7.20 g、71.3 mmol、2.63当量）及び無水トリフルオロ酢酸（8.90 g、42.4 mmol、1.57当量）を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（3×50 mL）で洗浄した。実施例1、工程1に記載されるように、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥

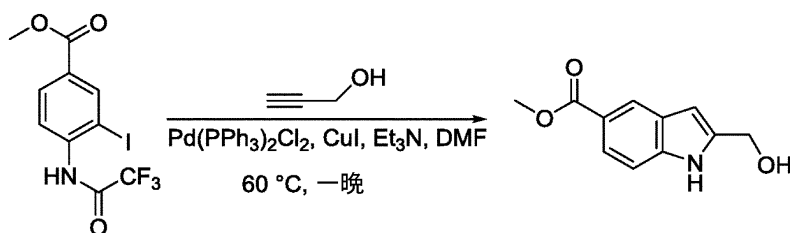
50

させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、8.00 g (79%の収率)のメチル3-ヨード-4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾエートを黄色の固体として得た。

【0293】

工程5：メチル2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-カルボキシレートの調製

【化226】



10

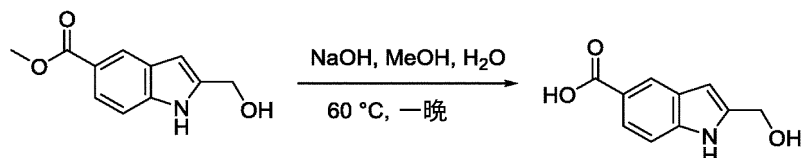
三つ口丸底フラスコに窒素下でメチル3-ヨード-4-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)ベンゾエート(3.73 g、10.0 mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)、プロパー-2-イン-1-オール(0.840 g、15.0 mmol、1.50当量)、トリエチルアミン(5.05 g、50.0 mmol、5.00当量)、ヨウ化第一銅(0.190 g、1.00 mmol、0.10当量)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.350 g、0.500 mmol、0.05当量)を充填した。得られた溶液を60 °Cで一晩攪拌し、水(500 mL)で希釈した。混合物をEtOAc(3×500 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.80 g (85%の収率)のメチル2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-カルボキシレートを褐色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 206 [M+H]⁺。

20

【0294】

工程6：2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-カルボン酸の調製

【化227】



30

バイアルにメチル2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-カルボキシレート(800 mg、3.90 mmol、1.00当量)、メタノール(5 mL)、水(5 mL)及び水酸化ナトリウム(234 mg、5.85 mmol、1.50当量)を充填した。得られた溶液を60 °Cで一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。実施例4、工程3に記載されるように、残渣を水(25 mL)で希釈し、1 Nの塩酸溶液を用いて、pH値を4~5に調整した。固体をろ過によって収集し、水(3×10 mL)で洗浄し、乾燥させて、620 mg (83%の収率)の2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-カルボン酸を淡褐色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 192 [M+H]⁺。

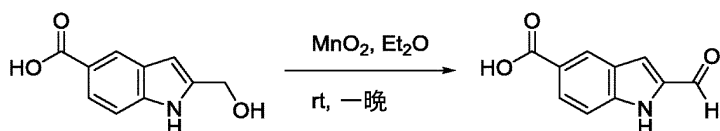
40

【0295】

工程7：2-ホルミル-1H-インドール-5-カルボン酸の調製

50

【化 2 2 8】

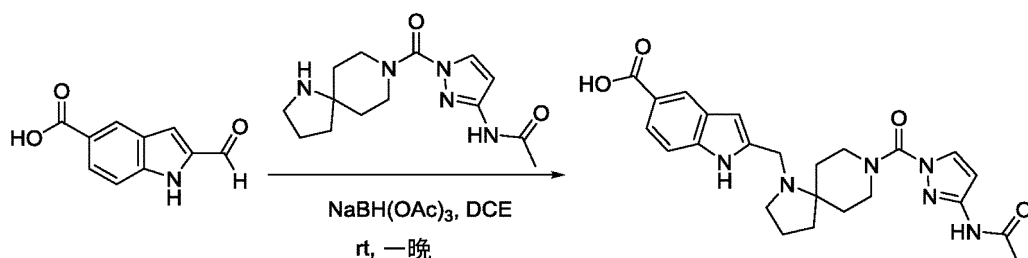


バイアルに 2-（ヒドロキシメチル）-1H-インドール-5-カルボン酸（0.30 g、1.57 mmol、1.00 当量）、エーテル（10 mL）及び二酸化マンガ（1.37 g、15.7 mmol、10.0 当量）を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。実施例 13、工程 6 に記載されるように、固体をろ過して取り除き、アセトニトリル（3×10 mL）で洗浄して、0.189 g（64%の収率）の 2-ホルミル-1H-インドール-5-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）：190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0296】

工程 8：2-（（8-（3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル）-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル）メチル）-1H-インドール-5-カルボン酸の調製

【化 2 2 9】

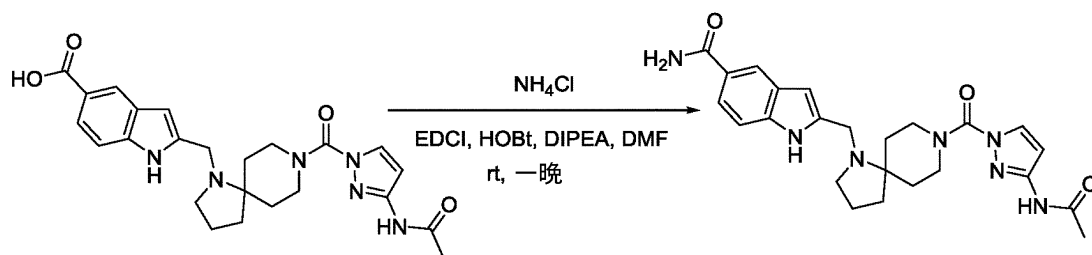


バイアルに 2-ホルミル-1H-インドール-5-カルボン酸（137 mg、0.725 mmol、1.00 当量）、DCE（10 mL）及び N-（（1-（（1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）アセトアミド（211 mg、0.725 mmol、1.00 当量）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（385 mg、1.82 mmol、2.50 当量）を充填した。実施例 1、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（10 mL）によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、75.0 mg（22%の収率）の 2-（（8-（3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル）-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル）メチル）-1H-インドール-5-カルボン酸を黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）：465 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0297】

工程 9：2-（（8-（3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル）-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル）メチル）-1H-インドール-5-カルボキサミドの調製

【化 2 3 0】



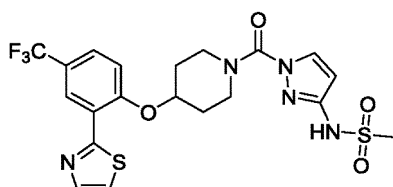
バイアルに 2-（（8-（3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル）-

1, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-1H-インドール-5-カルボン酸(75.0mg、0.161mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)、DIPEA(41.5mg、0.322mmol、2.00当量)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(34.0mg、0.177mmol、1.10当量)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(23.9mg、0.177mmol、1.10当量)を充填した。混合物を室温で2時間攪拌した。次に、塩化アンモニウム(12.8mg、0.242mmol、1.50当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(50mL)によってクエンチした。混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、水(3×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、14.9mg(20%の収率)の2-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-1H-インドール-5-カルボキサミドを淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 7.99-8.17(m, 2H), 7.58-7.80(m, 1H), 7.30-7.48(m, 1H), 6.72-6.89(m, 1H), 6.31(s, 1H), 4.50-4.70(m, 2H), 3.85(s, 2H), 3.08-3.26(m, 2H), 2.78-2.90(m, 2H), 2.14(s, 3H), 1.78-2.05(m, 6H), 1.53-1.65(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 464 [M+H]⁺.

【0298】

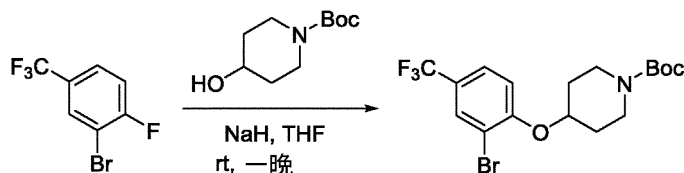
実施例15: N-(1-(4-(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンホルンアミド

【化231】



工程1: t-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製

【化232】

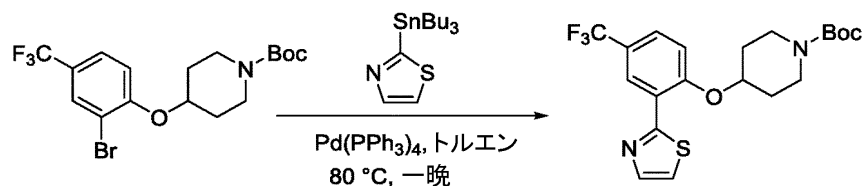


フラスコにt-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(2.0g、9.94mmol、1.00当量)及びTHF(40mL)を充填した。次に、水素化ナトリウム(油中60%、0.800g、20.0mmol、2.00当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、2-ブロモ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3.20g、13.2mmol、1.30当量)を加えた。実施例4、工程1に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)によってクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.40g(81%の収率)t-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 424 [M+H]⁺.

【0299】

工程2： α -ブチル 4-（2-（チアゾール-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化233】



10

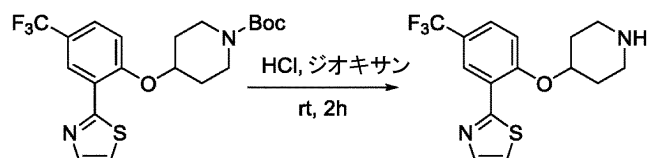
フラスコに α -ブチル 4-[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (424 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム (104 mg、0.100 mmol、0.10 当量)、2-(トリブチルスタンニル)-1, 3-チアゾール (450 mg、1.20 mmol、1.20 当量) 及びトルエン (20 mL) を充填した。得られた溶液を窒素下において 80 °C で一晩攪拌し、水 (20 mL) によってクエンチした。混合物を DCM (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、259 mg (60% の収率) の α -ブチル 4-（2-（チアゾール-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 429 [M+H]⁺。

20

【0300】

工程3：2-（2-（ピペリジン-4-イルオキシ）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾールの調製

【化234】



30

実施例 11、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4-（2-（1, 3-チアゾール-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート (259 mg、0.60 mmol、1.00 当量)、1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び塩酸 (4 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、195 mg (粗製) の 2-（2-（ピペリジン-4-イルオキシ）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾールを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 329 [M+H]⁺。

【0301】

工程4：4-（2-（チアゾール-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン-1-カルボニルクロリドの調製

【化235】



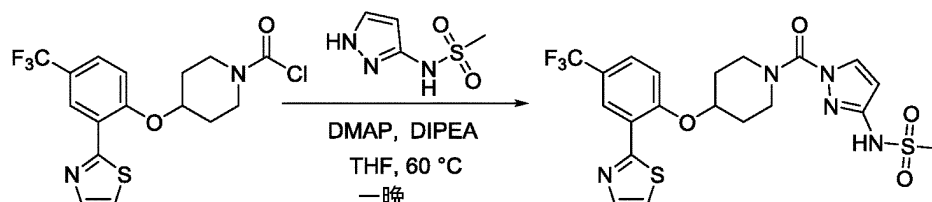
50

フラスコに2-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール(195mg、0.590mmol、1.00当量)、トリホスゲン(89.0mg、0.300mmol、0.50当量)及びDCM(20mL)を充填した。次に、DIPEA(307mg、2.38mmol、4.00当量)を0℃で加えた。実施例2、工程5に記載されるように、得られた溶液を室温で2時間攪拌し、水(10mL)によってクエンチして、230mg(粗製)の4-[2-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニルクロリドを白色の固体として得た。

【0302】

工程5：N-(1-(4-(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化236】

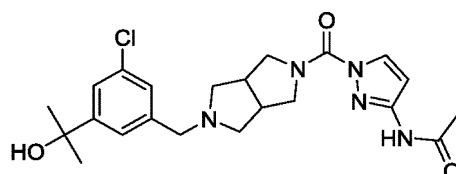


フラスコに4-[2-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニルクロリド(232mg、0.590mmol、1.00当量)、4-ジメチルアミノピリジン(14.5mg、0.118mmol、0.200当量)、DIPEA(153mg、1.18mmol、2.00当量)、N-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(118mg、0.730mmol、1.00当量)及びTHF(20mL)を充填した。実施例2、工程6に記載されるように、得られた溶液を60℃で一晩攪拌し、水(10mL)によってクエンチした。粗生成物を分取HPLCによって精製して、64.0mg(21%の収率)のN-(1-(4-(2-(チアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.75-8.80(m, 1H), 8.05-8.15(m, 1H), 7.91-8.02(m, 1H), 7.55-7.68(m, 1H), 7.40-7.50(m, 1H), 7.01-7.20(m, 1H), 6.30(s, 1H), 5.00(s, 1H), 3.81-4.25(m, 4H), 3.11(s, 3H), 2.05-2.31(m, 4H). LCMS(ESI, m/z): 516 [M+H]⁺.

【0303】

実施例16：N-(1-(5-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

【化237】



工程1：2-(3-ブromo-5-クロロフェニル)プロパン-2-オールの合成

10

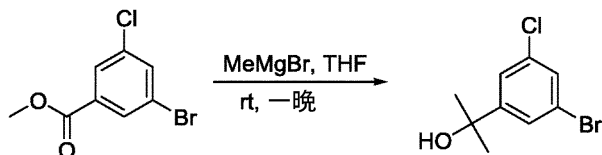
20

30

40

50

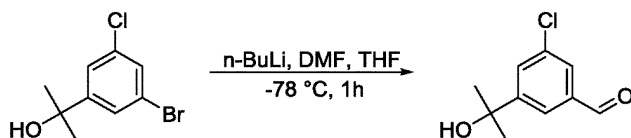
【化 2 3 8】



フラスコに窒素下でメチル 3-ブromo-5-クロロベンゾエート (1.50 g、6.05 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL) を充填した。混合物を -78°C に冷却した。メチルマグネシウムブロミド (6.05 mL、18.2 mmol、3.00 当量、エチルエーテル中 3 M) を -78°C で滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、飽和 NH_4Cl 溶液 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (2 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.40 g (93% の収率) の 2-(3-ブromo-5-クロロフェニル)プロパン-2-オールをオフホワイトの固体として得た。

【0304】

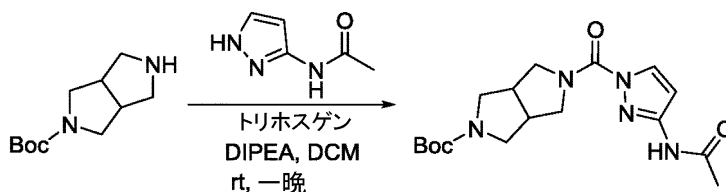
工程 2: 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアルデヒドの調製
【化 2 3 9】



フラスコに窒素下で 2-(3-ブromo-5-クロロフェニル)プロパン-2-オール (1.40 g、5.65 mmol、1.00 当量) 及び THF (10 mL) を充填した。混合物を -78°C に冷却した。n-ブチルリチウム (4.52 mL、11.3 mmol、2.00 当量、ヘキサン中 2.5 M) を -78°C で滴下して加えた。混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド (1.24 g、17.0 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例 7、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を -78°C で 1 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 溶液 (30 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、360 mg (32% の収率) の 3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアルデヒドをオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 10.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84–7.72 (m, 2H), 1.64 (s, 6H)。

【0305】

工程 3: t-ブチル 5-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製
【化 2 4 0】



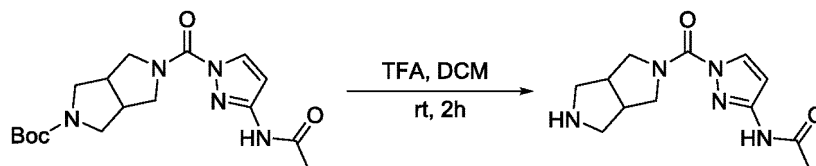
フラスコにトリホスゲン (0.980 g、3.30 mmol、0.70 当量) 及び DCM (25 mL) を充填した。N-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド (1.06 g、8.50 mmol、1.80 当量) を 0°C で加えた。DIPEA (2.44 g、18.9 mmol、4.00 当量) を 0°C で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。t-ブ

チルオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボキシレート (1.00 g、4.72 mmol、1.00 当量) を加えた。実施例 2、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (10 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.10 g (38% の収率) の *tert*-ブチル 5-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 364 [M+H]⁺。

【0306】

工程 4: N-(1-(オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

【化 241】

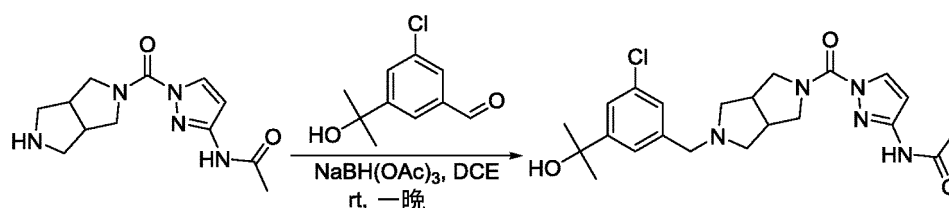


フラスコに *tert*-ブチル 5-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1*H*)-カルボキシレート (400 mg、1.10 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。実施例 1、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、420 mg (粗製) の N-(1-(オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル) アセトアミドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 264 [M+H]⁺。

【0307】

工程 5: N-(1-(5-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

【化 242】



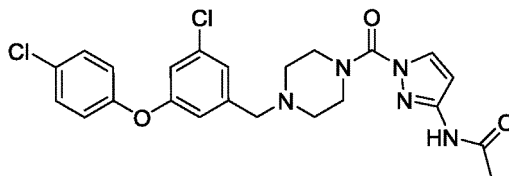
フラスコに N-(1-(オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル) アセトアミド (192 mg、0.730 mmol、1.20 当量)、3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンズアルデヒド (120 mg、0.610 mmol、1.00 当量) 及び DCE (15 mL) を充填した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (517 mg、2.44 mmol、4.00 当量) を加えた。実施例 1、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (10 mL) でクエンチした。粗生成物 (120 mg) を分取 HPLC によって精製して、32.3 mg (12% の収率) の N-(1-(5-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル) アセトアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.11-8.12 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.91 (br, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.88 (br, 2H), 2.61-2.64 (m, 4H)。

), 2.19 (s, 4H), 1.57 (s, 6H). LCMS (ESI, m/z): 446 [M+H]⁺.

【0308】

実施例17: N-(1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

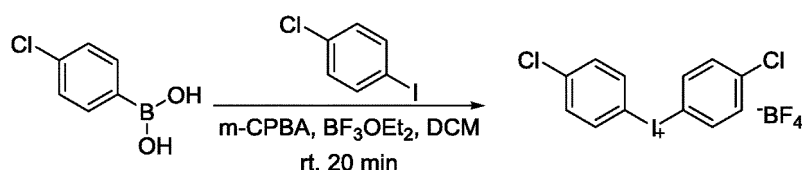
【化243】



10

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

【化244】



20

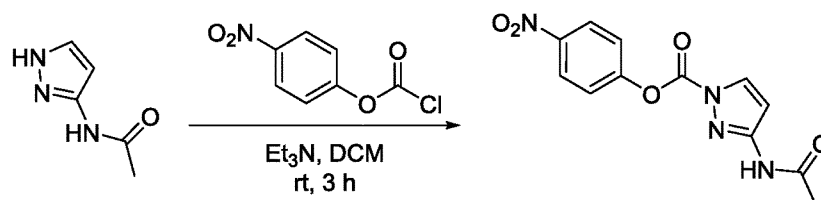
フラスコにメタークロロ過安息香酸(1.60g、9.27mmol、1.10当量)、DCM(10mL)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(3.58g、25.2mmol、3.00当量)及び1-クロロ-4-ヨードベンゼン(2.00g、8.39mmol、1.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した。次に、(4-クロロフェニル)ボロン酸(1.44g、9.22mmol、1.10当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で20分間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を研和して、3.00g(78%の収率)のビス(4-クロロフェニル)ヨードニウムテトラフルオロボレーートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 349 [M-BF₄]⁺.

30

【0309】

工程2:4-ニトロフェニル3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化245】



40

実施例1、工程1に記載されるように、フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド(120mg、0.960mmol、1.00当量)、DCM(10mL)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(203mg、1.01mmol、1.05当量)及びトリエチルアミン(291mg、2.88mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、280mg(粗製)の4-ニトロフェニル3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 291 [M+H]⁺.

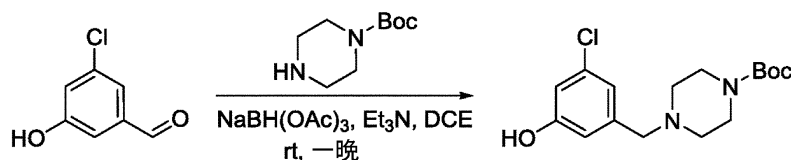
【0310】

工程3:t-ブチル4-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-1-カル

50

ボキシレートの調製

【化 2 4 6】

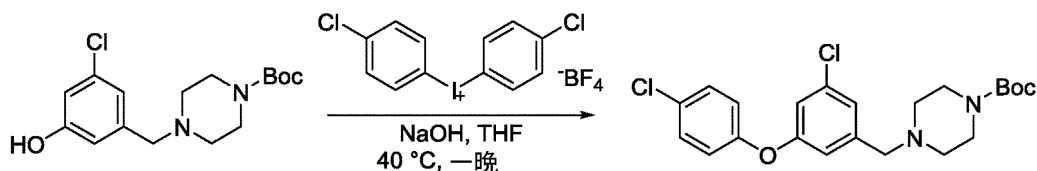


フラスコに3-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(300mg、1.92mmol、1.00当量)、DCE(10mL)、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(536mg、2.88mmol、1.50当量)及びトリエチルアミン(582mg、5.76mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.21g、5.76mmol、3.00当量)を加えた。実施例1、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、460mg(73%の収率)の*tert*-ブチル4-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0311】

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

【化 2 4 7】

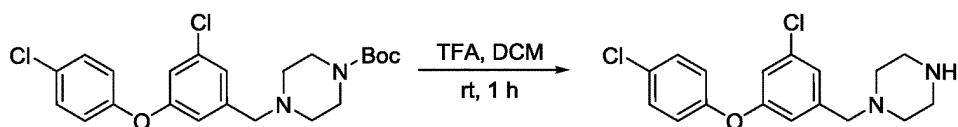


フラスコに*tert*-ブチル4-(3-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(160mg、0.491mmol、1.00当量)、THF(10mL)、水酸化ナトリウム(21.6mg、0.540mmol、1.10当量)を充填した。得られた溶液を0°Cで15分間攪拌した。次に、ビス(4-クロロフェニル)ヨードニウムテトラフルオロボレート(235mg、0.540mmol、1.10当量)を加えた。実施例4、工程3に記載されるように、得られた溶液を40°Cで一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、60.0mg(28%の収率)の*tert*-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 437 [M+H]⁺。

【0312】

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

【化 2 4 8】



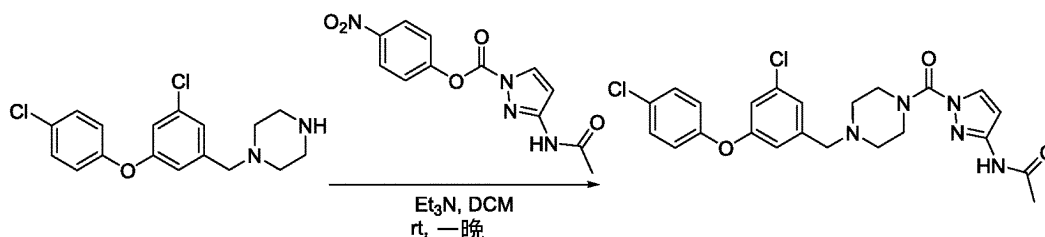
実施例1、工程3に記載されるように、フラスコに*tert*-ブチル4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60.0mg、0.138mmol、1.00当量)、DCM(5mL)及びTFA(1mL)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、60.0mg(粗製)の

1-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 337 $[M+H]^+$ 。

【0313】

パート6: N-(1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドの調製

【化249】



10

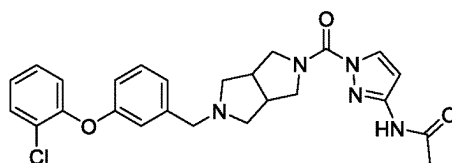
フラスコに1-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン (60.0 mg、0.179 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL)、4-ニトロフェニル3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (104 mg、0.360 mmol、2.00 当量) 及びトリエチルアミン (54.2 mg、0.537 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例1、工程1に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL でクエンチした。粗生成物 (200 mg) を分取HPLCによって精製して、7.10 mg (8%の収率) のN-(1-(4-(3-クロロ-5-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.02 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 3H), 3.88 (br, 4H), 3.53 (br, 2H), 2.56 (br, 4H), 2.19 (s, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 488 $[M+H]^+$ 。

20

【0314】

実施例18: N-(1-(5-(3-(2-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

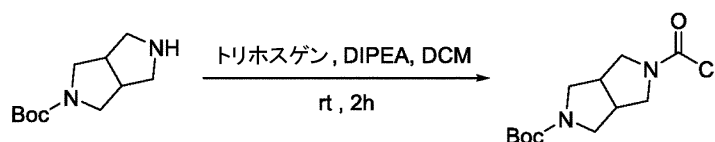
【化250】



30

工程1: t-ブチル5-(クロロカルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化251】



40

フラスコにトリホスゲン (1.78 g、5.99 mmol、0.60 当量) 及びDCM (50 mL) を充填した。t-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (2.12 g、9.99 mmol、1.00 当量) 及びDIP

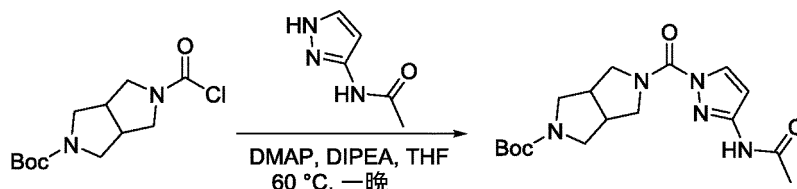
50

EA (3.87 g、29.9 mmol、3.00 当量) を 0℃ で加えた。実施例 2、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水 (30 mL) でクエンチして、2.75 g (粗製) の α -ブチル 5-(クロロカルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 275 [M+H]⁺。

【0315】

工程 2: α -ブチル 5-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートの調製

【化252】



フラスコに α -ブチル 5-(クロロカルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (5.50 g、20.0 mmol、1.00 当量)、N-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド (2.75 g、22.0 mmol、1.10 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (246 mg、2.01 mmol、0.10 当量)、THF (100 mL) 及び DIPEA (7.74 g、59.9 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例 2、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を 60℃で一晩攪拌し、水 (100 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.738 g (51% の収率) の α -ブチル 5-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート を淡黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 364 [M+H]⁺。

【0316】

工程 3: N-(1-(オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドの調製

【化253】



実施例 1、工程 3 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 5-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (1.70 g、4.68 mmol、1.00 当量)、DCM (25 mL) 及び TFA (5 mL) を充填して、1.23 g (粗製) N-(1-(オクタヒドロピロロ [3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 264 [M+H]⁺。

【0317】

工程 4: 3-(2-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒドの調製

10

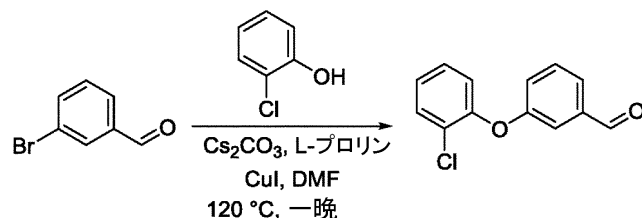
20

30

40

50

【化 2 5 4】

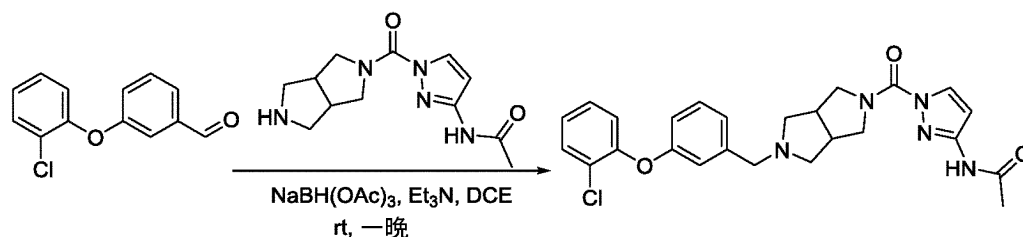


フラスコに窒素下で2-クロロフェノール（5.12 g、39.8 mmol、2.00 当量）、3-ブロモベンズアルデヒド（3.70 g、20.0 mmol、1.00 当量）、炭酸セシウム（19.6 g、60.1 mmol、3.00 当量）、L-プロリン（123 mg、1.06 mmol、0.05 当量）、ヨウ化銅（I）（382 mg、2.01 mmol、0.10 当量）及びN,N-ジメチルホルムアミド（150 mL）を充填した。得られた溶液を120 °Cで一晩攪拌し、水（50 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×50 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（3×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.610 g（13%の収率）の3-（2-クロロフェノキシ）ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：233 [M+H]⁺。

【0318】

工程5：N-（1-（5-（3-（2-クロロフェノキシ）ベンジル）オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）アセトアミドの調製

【化 2 5 5】

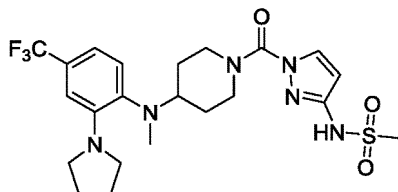


フラスコに3-（2-クロロフェノキシ）ベンズアルデヒド（116 mg、0.501 mmol、1.00 当量）、N-（1-（オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）アセトアミド（131 mg、0.501 mmol、1.00 当量）、DCE（5 mL）及びトリエチルアミン（151 mg、1.49 mmol、3.00 当量）を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（318 mg、1.50 mmol、3.00 当量）を加えた。実施例1、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（20 mL）でクエンチした。粗生成物（269 mg）を分取HPLCによって精製して、107.7 mg（45%の収率）のN-（1-（5-（3-（2-クロロフェノキシ）ベンジル）オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）アセトアミドを白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 8.13（d, J=2.8 Hz, 1H）, 7.84（br, 1H）, 7.43-7.45（m, 1H）, 7.24-7.28（m, 1H）, 7.18-7.23（m, 1H）, 7.03-7.08（m, 2H）, 6.93-7.01（m, 2H）, 6.81-6.90（m, 2H）, 4.04（br, 2H）, 3.73（br, 2H）, 3.58（s, 2H）, 2.86（br, 2H）, 2.50-2.70（m, 4H）, 2.17（s, 3H）。LCMS（ESI, m/z）：480 [M+H]⁺。

【0319】

実施例 19：N-（1-（4-（メチル（2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボニル）-1H-ピラゾール-3-イル）メタンスルホンアミド

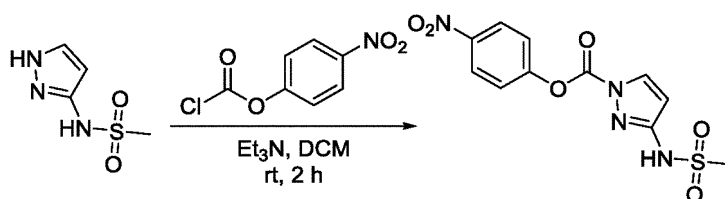
【化 2 5 6】



10

工程 1：4-ニトロフェニル 3-（メチルスルホンアミド）-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの合成

【化 2 5 7】



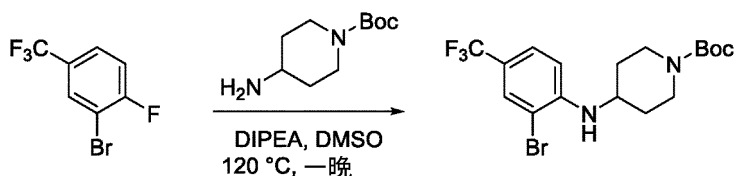
20

フラスコにN-（1H-ピラゾール-3-イル）メタンスルホンアミド（4.50 g、27.9 mmol、1.00 当量）、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（5.90 g、29.3 mmol、1.05 当量）、DCM（50 mL）及びトリエチルアミン（8.50 g、84.0 mmol、3.00 当量）を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、10.0 g（粗製）の 4-ニトロフェニル 3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：327 [M+H]⁺。

【0320】

工程 2：tert-ブチル 4-（（2-ブromo-4-（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 5 8】



30

実施例 1、工程 5 に記載されるように、フラスコにtert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（416 mg、2.06 mmol、2.00 当量）、2-ブromo-1-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（250 mg、1.03 mmol、1.00 当量）、DIPEA（403 mg、3.09 mmol、3.00 当量）及びジメチルスルホキシド（10 mL）を充填した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、420 mg（96%の収率）のtert-ブチル 4-（（2-ブromo-4-（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：423 [M+H]⁺。

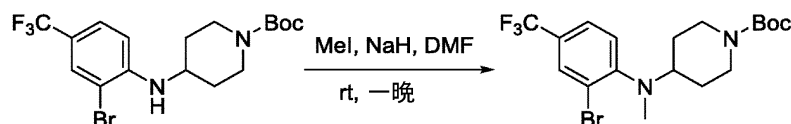
40

【0321】

工程 3：tert-ブチル 4-（（2-ブromo-4-（トリフルオロメチル）フェニル）（メチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

50

【化 2 5 9】

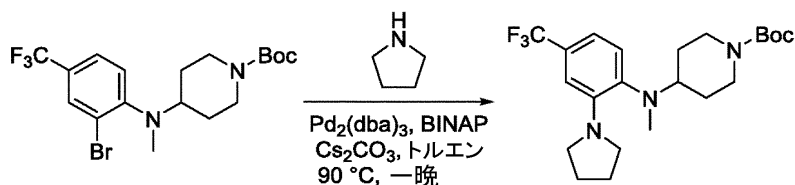


フラスコに α -ブチル 4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (350 mg、0.830 mmol、1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 及び水素化ナトリウム (49.8 mg、1.25 mmol、1.50 当量、鉱油中 60%) を充填した。得られた溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (176 mg、1.24 mmol、1.50 当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、290 mg (98% の収率) の α -ブチル 4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 437 [M+H]⁺。

【0322】

工程 4: α -ブチル 4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 6 0】

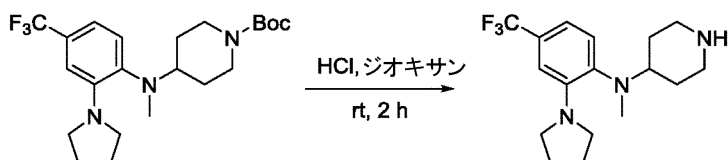


フラスコに窒素下で α -ブチル 4-((2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (380 mg、0.870 mmol、1.00 当量)、ピロリジン (124 mg、1.74 mmol、2.00 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (39.8 mg、0.0435 mmol、0.05 当量)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (81.3 mg、0.130 mmol、0.15 当量)、炭酸セシウム (851 mg、2.61 mmol、3.00 当量) 及びトルエン (10 mL) を充填した。実施例 9、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を 90℃ で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、130 mg (35% の収率) の α -ブチル 4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 428 [M+H]⁺。

【0323】

工程 5: N-メチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-アミンの調製

【化 2 6 1】

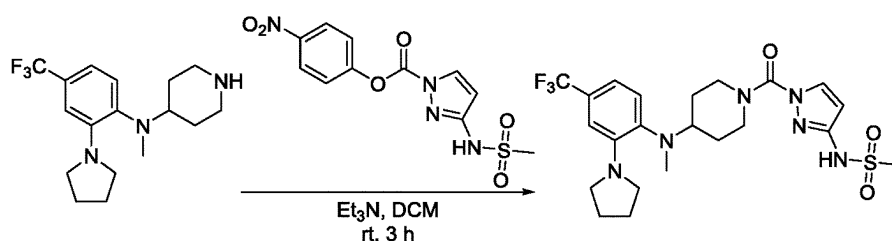


実施例 11、工程 5 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 4- (メチル (2- (ピロリジン-1-イル) - 4- (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (130 mg、0.304 mmol、1.00 当量)、1,4-ジオキサン (5 mL) 及び濃塩酸 (1 mL) を充填して、150 mg (粗製) の N-メチル-N- (2- (ピロリジン-1-イル) - 4- (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-アミンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 328 [M+H]⁺。

【0324】

工程 6 : N- (1- (4- (メチル (2- (ピロリジン-1-イル) - 4- (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) ピペリジン-1-カルボニル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

【化 262】

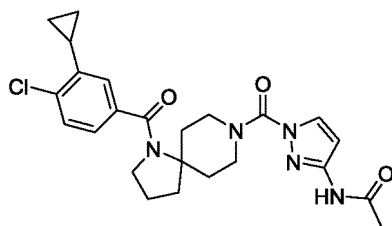


フラスコに N-メチル-N- (2- (ピロリジン-1-イル) - 4- (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-アミン (101 mg、0.310 mmol、1.00 当量)、4-ニトロフェニル 3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (202 mg、0.620 mmol、2.00 当量)、DCM (10 mL)、トリエチルアミン (93.9 mg、0.930 mmol、3.00 当量) を充填した。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、65.1 mg (41% の収率) の N- (1- (4- (メチル (2- (ピロリジン-1-イル) - 4- (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) ピペリジン-1-カルボニル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.02 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 4H), 6.32 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.49-4.52 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.90-1.94 (m, 4H), 1.66-1.79 (m, 4H)。LCMS (ESI, m/z) : 515 [M+H]⁺。

【0325】

実施例 20 : N- (1- (1- (4-クロロ-3-シクロプロピルベンゾイル) - 1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニル) - 1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミド

【化 263】



工程 1 : α -ブチル 1- (3-ブromo-4-クロロベンゾイル) - 1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレートの合成

10

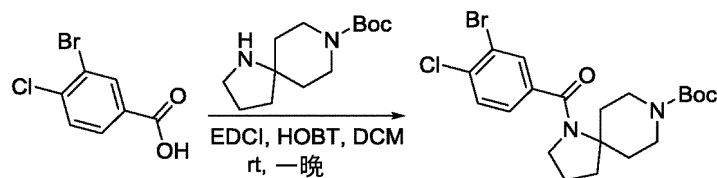
20

30

40

50

【化 2 6 4】

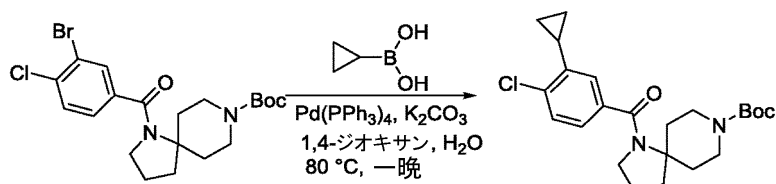


フラスコに 3-ブロモ-4-クロロ安息香酸 (400 mg、1.71 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (493 mg、2.57 mmol、1.50 当量) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (347 mg、2.57 mmol、1.50 当量) を充填した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。t-ブチル 1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (616 mg、2.57 mmol、1.50 当量) を加えた。実施例 14、工程 8 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、650 mg (84% の収率) の t-ブチル 1-(3-ブロモ-4-クロロベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 457 [M+H]⁺。

【0326】

工程 2: t-ブチル 1-(4-クロロ-3-シクロプロピルベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレートの調製

【化 2 6 5】



50 mL の丸底フラスコに窒素下で t-ブチル 1-(3-ブロモ-4-クロロベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (400 mg、0.877 mmol、1.00 当量)、1,4-ジオキサン (10 mL)、水 (2 mL)、シクロプロピルボロン酸 (112 mg、1.32 mmol、1.50 当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (48.0 mg、0.0400 mmol、0.05 当量) 及び炭酸カリウム (360 mg、2.60 mmol、3.00 当量) を充填した。得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (2×50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、280 mg (76% の収率) の t-ブチル 1-(4-クロロ-3-シクロプロピルベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレートを淡黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 419 [M+H]⁺。

【0327】

工程 3: (4-クロロ-3-シクロプロピルフェニル) (1,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-イル) メタノンの調製

10

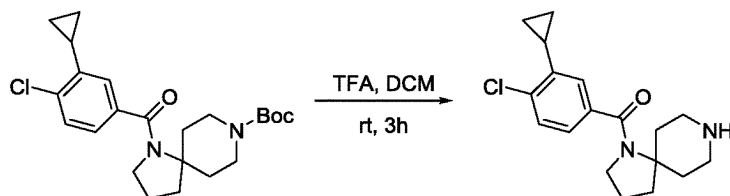
20

30

40

50

【化 2 6 6】



実施例 1、工程 3 に記載されるように、フラスコに α -ブチル 1- (4-クロロ-3-シクロプロピルベンゾイル) -1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (200 mg、0.480 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填して、210 mg (粗製) の (4-クロロ-3-シクロプロピルフェニル) (1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-イル) メタノンを淡黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 319 [M+H]⁺。

【0328】

工程 4 : 1- (4-クロロ-3-シクロプロピルベンゾイル) -1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニルクロリドの調製

【化 2 6 7】

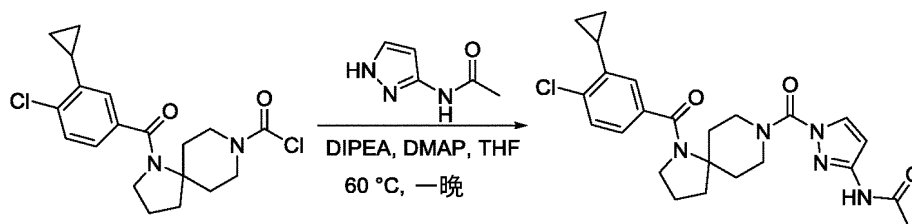


フラスコにトリホスゲン (70.0 mg、0.240 mmol、0.50 当量)、DCM (10 mL) 及び (4-クロロ-3-シクロプロピルフェニル) (1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-イル) メタノン (152 mg、0.480 mmol、1.00 当量) を充填した。DIPEA (185 mg、1.44 mmol、3.00 当量) を 0°C で加えた。実施例 2、工程 5 に記載されるように、得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、水 (30 mL) でクエンチして、180 mg (粗製) の 1- [(4-クロロ-3-シクロプロピルフェニル) カルボニル] -1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニルクロリドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 381 [M+H]⁺。

【0329】

工程 5 : N- (1- (1- (4-クロロ-3-シクロプロピルベンゾイル) -1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

【化 2 6 8】



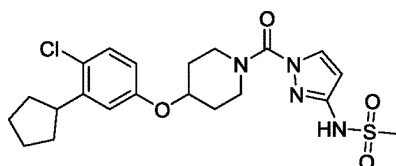
50 mL の丸底フラスコを 1- [(4-クロロ-3-シクロプロピルフェニル) カルボニル] -1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボニルクロリド (175 mg、0.460 mmol、1.00 当量)、THF (10 mL)、N- (1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミド (69.0 mg、0.552 mmol、1.20 当量)、DIPEA (184 mg、1.43 mmol、3.00 当量) 及び 4-ジメチルアミノピリジ

ン (12.0 mg、0.092 mmol、0.20 当量) で充填した。実施例 2、工程 6 に記載されるように、得られた溶液を 60℃で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。粗生成物 (300 mg) を分取 HPLC によって精製して、27.7 mg (13% の収率) の N-[1-([1-[(4-クロロ-3-シクロプロピルフェニル)カルボニル]-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]アセトアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.13 (br, 1H), 7.99 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.52-4.56 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 4H), 2.08 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.51-1.87 (m, 2H), 1.01-1.06 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 470 [M+H]⁺.

【0330】

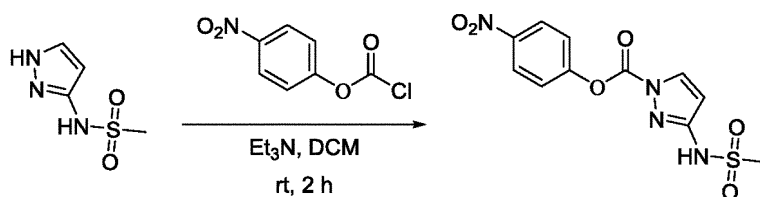
実施例 21: N-(1-(4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化 269】



工程 1: 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化 270】

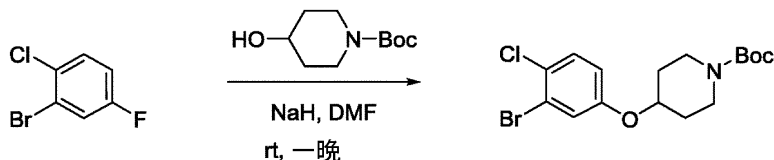


バイアルに DCM (10 mL) 中の N-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (172 mg、1.07 mmol、1.00 当量) 及びクロロギ酸 4-ニトロフェニル (237 mg、1.18 mmol、1.10 当量) を充填した。トリエチルアミン (324 mg、3.21 mmol、3.00 当量) を加えた。実施例 1、工程 1 に記載されるように、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、360 mg (粗製) の 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺.

【0331】

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

【化 271】



10

20

30

40

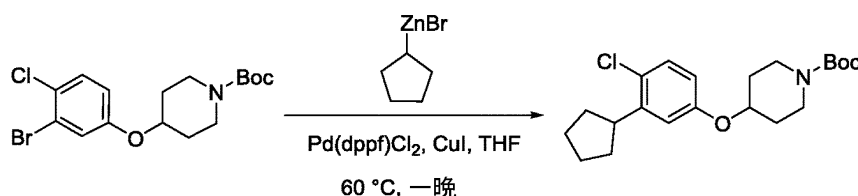
50

100 mL の丸底フラスコに *t*-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2.88 g、14.3 mmol、1.50 当量) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 mL) を充填した。得られた溶液を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。水素化ナトリウム (574 mg、14.3 mmol、1.50 当量、鉱油中 60%) を加えた。得られた溶液を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。2-ブロモ-1-クロロ-4-フルオロベンゼン (2.00 g、9.55 mmol、1.00 当量) を加えた。実施例 19、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.62 g (70% の収率) の *t*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 390 [M+H]⁺。

【0332】

工程 3: *t*-ブチル 4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 272】

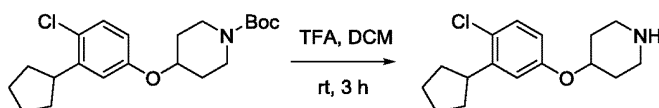


40 mL のバイアルに窒素下で *t*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.28 mmol、1.00 当量)、ブロモ (シクロペンチル) 亜鉛 (0.77 mL、3.83 mmol、3.00 当量、THF 中 0.5 M)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (187 mg、0.260 mmol、0.20 当量)、ヨウ化銅 (I) (48.6 mg、0.260 mmol、0.20 当量) 及び THF (10 mL) を充填した。得られた溶液を 60℃ で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×15 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、205 mg (42% の収率) の *t*-ブチル 4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺。

【0333】

工程 4: 4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジンの調製

【化 273】



フラスコに *t*-ブチル 4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (205 mg、0.540 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。実施例 1、工程 3 に記載されるように、得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、250 mg (粗製) の 4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, *m/z*): 280 [M+H]⁺。

【0334】

工程 5: *N*-(1-(4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

10

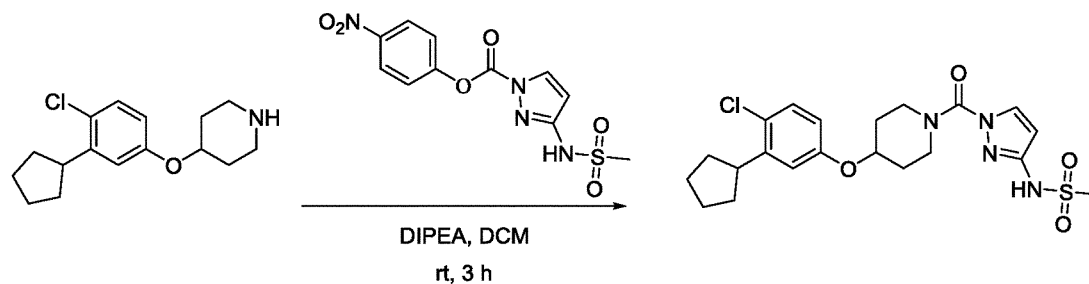
20

30

40

50

【化 2 7 4】

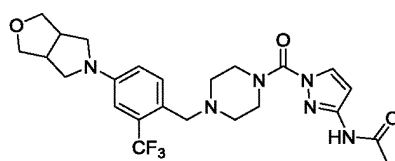


フラスコにDCM (10 mL) 中の4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン (150 mg、0.540 mmol、1.00 当量) 及び4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (350 mg、1.07 mmol、2.00 当量) を充填した。DIPEA (209 mg、1.62 mmol、3.00 当量) を0℃で滴下して加えた。実施例2、工程6に記載されるように、得られた溶液を室温で3時間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。粗生成物 (300 mg) を分取HPLCによって精製して、74.7 mg (30%の収率) のN-(1-(4-(4-クロロ-3-シクロペンチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.86 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 6.30 (d, J=2.7 Hz, 1H) 4.55-4.56 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 4H), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.84-2.11 (m, 6H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.51-1.56 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 489 [M+Na]⁺.

【0335】

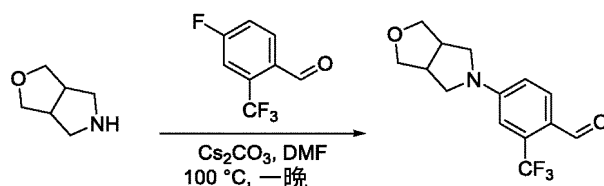
実施例22: N-(1-(4-(4-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

【化 2 7 5】



工程1: 4-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

【化 2 7 6】



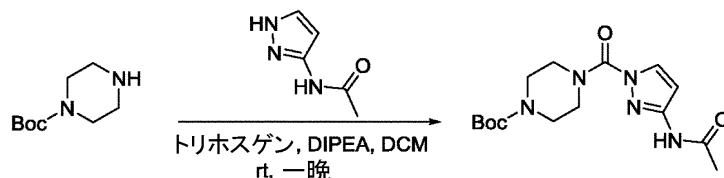
丸底フラスコにヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール (1.18 g、10.4 mmol、2.00 当量)、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.00 g、5.21 mmol、1.00 当量)、炭酸セシウム (3.40 g、

10.4 mmol、2.00 当量) 及び DMF (10 mL) を充填した。反応混合物を 100 °C で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、0.800 g (54% の収率) の 4- (テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール-5 (3H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 286 [M+H]⁺。

【0336】

工程2: t-ブチル 4- (3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化277】



丸底フラスコにトリホスゲン (334 mg、1.12 mmol、0.70 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。N- (1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミド (302 mg、2.41 mmol、1.50 当量) を 0 °C で加えた後、DIPEA (830 mg、6.42 mmol、4.00 当量) を加えた。混合物を 0 °C で2時間攪拌してから、t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.61 mmol、1.00 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、420 mg (77% の収率) の t-ブチル 4- (3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : 338 [M+H]⁺。

【0337】

工程3: N- (1- (ピペラジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

【化278】



丸底フラスコに t-ブチル 4- (3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.590 mmol、1.00 当量)、DCM (8 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、141 mg (定量的) の N- (1- (ピペラジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドを白色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 238 [M+H]⁺。

【0338】

工程4: N- (1- (4- (4- (テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール-5 (3H) -イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル) アセトアミドの調製

10

20

30

40

50

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves the condensation of 1-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxol-5-yl)benzyl)piperazine-4-carboxamide with 1-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxol-5-yl)benzyl)piperazine-4-carboxamide. The reaction conditions are NaBH(OAc)₃ in DCM at room temperature (rt) for one night (一晚). The product is 1-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxol-5-yl)benzyl)piperazine-4-carboxamide.

20

30

Cc1cc(C(=O)N2C=CC=C2C(=O)N3CC4CC5CC6CC7CC8CC9CC(C(F)(F)F)C=C(C3CC4)C5C6CC7CC8)C=C(C1)C2

40

Fc1ccc(C(F)(F)F)c(C=O)c1>>Fc1ccc(C(F)(F)F)c(C=O)c1N2CCCC2

Reaction scheme showing the synthesis of 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine. The starting material, 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzaldehyde, reacts with pyrrolidine in the presence of K_2CO_3 in DMSO at $90^\circ C$ overnight to yield the product, 1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine.

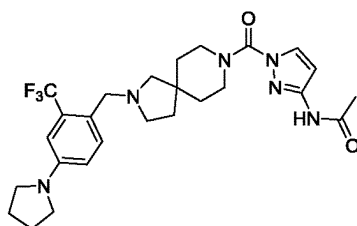
50

(8.00 g、41.6 mmol、1.00 当量)、ピロリジン (5.92 g、83.2 mmol、2.00 当量)、 K_2CO_3 (17.2 g、124 mmol、3.00 当量) 及び DMSO (80 mL) を充填した。反応混合物を 90 °C で一晩攪拌し、水 (100 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 150 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、6.00 g (59% の収率) の 4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

【0340】

工程 2: N-(1-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドの調製

【化282】

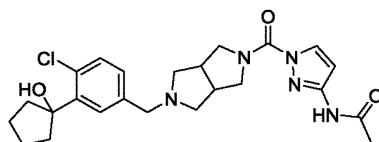


工程 2 における α -ブチル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート及び N-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド; 工程 3 における α -ブチル 8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート; 及び工程 4 における N-(1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドを用いて、実施例 22、工程 2~4 に記載されるように表題化合物を調製して、90.3 mg (40% の収率) の N-[1-[(2-[[4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル]アセトアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.49 (br, 1H), 6.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 6H), 3.30 (t, J=6.6 Hz, 4H), 2.64 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.68 (br, 6H). LCMS (ESI, m/z): 519 [M+H]⁺。

【0341】

実施例 24: N-(1-(5-(4-クロロ-3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

【化283】



工程 1: 1-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)シクロペンタン-1-オールの調製

10

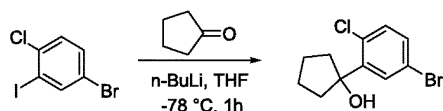
20

30

40

50

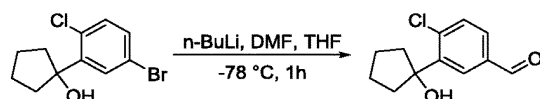
【化 2 8 4】



丸底フラスコに窒素下で 4-ブromo-1-クロロ-2-ヨードベンゼン (800 mg、2.52 mmol、1.00 当量) 及び THF (10 mL) を充填した。n-ブチルリチウム (1.01 mL、2.52 mmol、1.00 当量、ヘキサン中 2.5 M) を -78 °C で滴下して加えた。混合物を -78 °C で 1 時間攪拌してから、-78 °C で 10 分間にわたってシクロペンタノン (212 mg、2.52 mmol、1.00 当量) を滴下して加えた。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl 溶液 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、400 mg (58% の収率) の 1-(5-ブromo-2-クロロフェニル)シクロペンタン-1-オールを黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 257 [M-OH]⁺。

【0342】

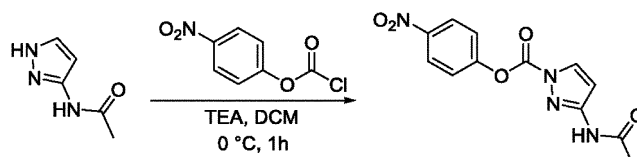
工程 2: 4-クロロ-3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ベンズアルデヒドの調製
【化 2 8 5】



丸底フラスコに窒素下で 1-(5-ブromo-2-クロロフェニル)シクロペンタン-1-オール (400 mg、1.45 mmol、1.00 当量) 及び THF (10 mL) を充填した。混合物を -78 °C に冷却してから、-78 °C で n-ブチルリチウム (1.18 mL、2.90 mmol、2.00 当量、ヘキサン中 2.5 M) を滴下して加えた。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、DMF (318 mg、4.35 mmol、3.00 当量) を加えた。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl 溶液 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、180 mg (55% の収率) の 4-クロロ-3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 207 [M-OH]⁺。

【0343】

工程 3: 4-ニトロフェニル 3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート
の調製
【化 2 8 6】



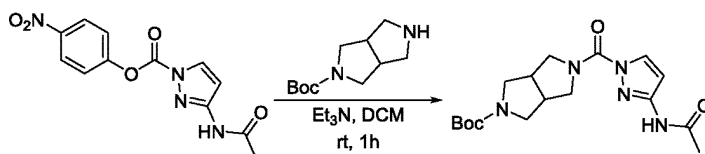
丸底フラスコに N-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド (0.688 g、5.50 mmol、1.00 当量)、DCM (25 mL) 及び TEA (1.67 g、16.5 mmol、3.00 当量) を充填した。クロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.22 g、6.05 mmol、1.10 当量) を 0 °C で加えた。得られた溶液を 0 °C で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、1.60 g (粗製) の 4-ニトロフェニル 3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z

) : 291 [M+H]⁺。

【0344】

工程4：*t*-ブチル5-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレートの調製

【化287】



10

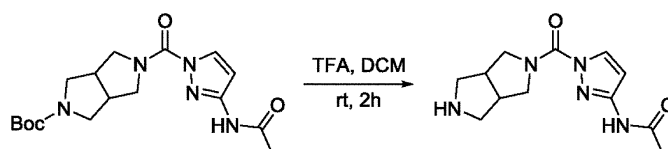
丸底フラスコに*t*-ブチルオクタヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2-カルボキシレート(1.06 g、4.99 mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニル3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート(1.60 g、5.51 mmol、1.10当量)、TEA(1.52 g、15.0 mmol、3.00当量)及びDCM(20 mL)を充填した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に水(25 mL)でクエンチした。得られた混合物をDCM(3×25 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×25 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、670 mg(37%の収率)の*t*-ブチル5-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS(ESI, *m/z*): 364 [M+H]⁺。

20

【0345】

工程5：N-(1-(オクタヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)アセトアミドの調製

【化288】



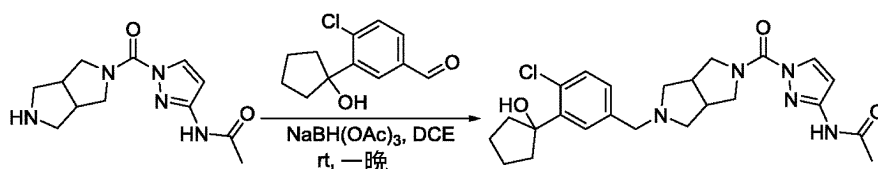
30

丸底フラスコに*t*-ブチル5-(3-アセトアミド-1*H*-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボキシレート(157 mg、0.430 mmol、1.00当量)、DCM(10 mL)及びTFA(2 mL)を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、113 mg(定量的)のN-(1-(オクタヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)アセトアミドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, *m/z*): 264 [M+H]⁺。

【0346】

工程6：N-(1-(5-(4-クロロ-3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-*c*]ピロール-2-カルボニル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)アセトアミドの調製

【化289】



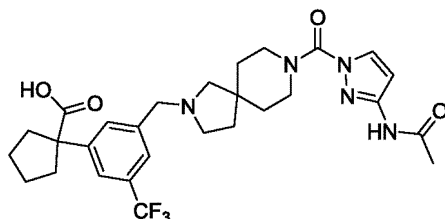
50

丸底フラスコにN-(1-(オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド(113mg、0.430mmol、1.20当量)、4-クロロ-3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ベンズアルデヒド(80.0mg、0.360mmol、1.00当量)及びDCE(15mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(305mg、1.44mmol、4.00当量)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×15mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物(200mg)を分取HPLCによって精製して、83.2mg(50%の収率)のN-(1-(5-(4-クロロ-3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミドを白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.11(d, J=2.7Hz, 1H), 8.06(br, 1H), 7.61(s, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.14-7.11(m, 1H), 6.87(d, J=2.7Hz, 1H), 3.98-3.92(m, 2H), 3.85-3.81(m, 2H), 3.58(s, 2H), 2.87(br, 2H), 2.77(br, 1H), 2.59(br, 4H), 2.33-2.23(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.12-2.06(m, 2H), 1.99-1.92(m, 2H), 1.90-1.84(m, 2H). LCMS(ESI, m/z): 472 [M+H]⁺.

【0347】

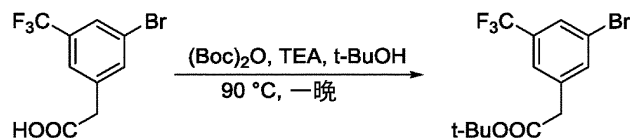
実施例25: 1-(3-(8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸

【化290】



工程1: t-ブチル 2-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセテートの調製

【化291】



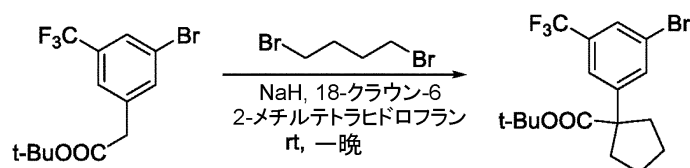
丸底フラスコに2-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(12.0g、42.4mmol、1.00当量)、二炭酸ジ-t-ブチル(18.6g、85.2mmol、2.00当量)、TEA(12.9g、127mmol、3.00当量)及びt-BuOH(100mL)を充填した。反応混合物を90℃で一晩攪拌し、水(100mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×150mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、14.0g(97%の収率)のtert-ブチル 2-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセテートを無色の液体として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.69(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.50(s

, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 1.47 (s, 9 H)。

【0348】

工程2: *t*-ブチル 1-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレートの調製

【化292】



10

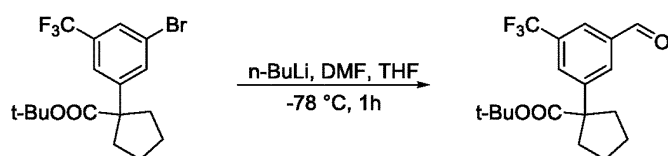
丸底フラスコに *t*-ブチル 2-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセテート (7.00 g、20.6 mmol、1.00 当量)、18-クラウン-6 (0.273 g、1.03 mmol、0.05 当量) 及び 2-メチルテトラヒドロフラン (70 mL) を充填した。水素化ナトリウム (2.07 g、鉢油中 60%、51.7 mmol、2.50 当量) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 20 分間攪拌してから、1,4-ジブロモブタン (6.65 g、30.8 mmol、1.50 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (70 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×100 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、6.20 g (76% の収率) の *t*-ブチル 1-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.70 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 2.65–2.61 (m, 2 H), 1.90–1.75 (m, 6 H), 1.37 (s, 9 H)。

20

【0349】

工程3: *t*-ブチル 1-(3-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレートの調製

【化293】



30

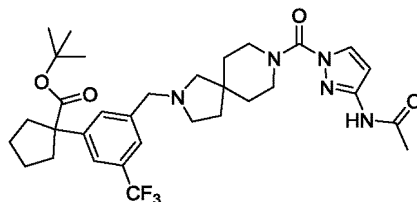
丸底フラスコに窒素下で *t*-ブチル 1-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレート (6.20 g、15.8 mmol、1.00 当量) 及び THF (50 mL) を充填した。*n*-ブチルリチウム (8.22 mL、ヘキサン中 2.5 M、20.6 mmol、1.30 当量) を -78℃ で滴下して加えた。得られた溶液を -78℃ で 30 分間攪拌してから、DMF (5.77 g、78.9 mmol、5.00 当量) を加えた。反応混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×100 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.50 g (65% の収率) の *t*-ブチル 1-(3-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.1 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 2.75–2.69 (m, 2 H), 1.93–1.78 (m, 6 H), 1.37 (s, 9 H)。

40

【0350】

50

工程 4: tert-ブチル 1-(3-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレートの調製
【化 294】



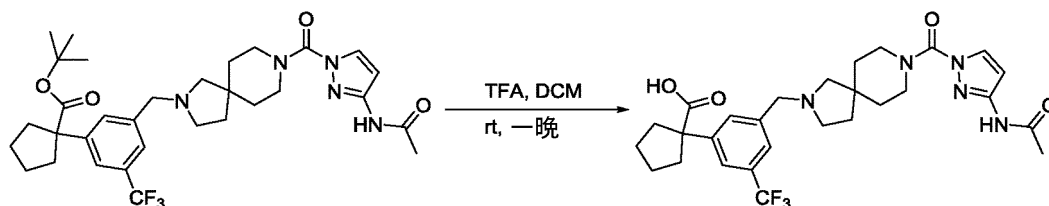
10

工程 2 における tert-ブチル 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート及び N-(1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド; 工程 3 における tert-ブチル 8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート; 並びに工程 4 における N-(1-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド及び tert-ブチル 1-(3-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレートを用いて、実施例 22、工程 2~4 に記載されるように表題化合物を調製して、180 mg (67% の収率) の tert-ブチル 1-[3-([8-[(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-イル)カルボニル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロペンタン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺。

20

【0351】

工程 5: 1-(3-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸の調製
【化 295】



30

丸底フラスコに tert-ブチル 1-(3-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボキシレート (180 mg、0.290 mmol、1.00 当量)、DCM (12 mL)、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を DCM (15 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ 溶液を用いて、溶液の pH 値を 8 に調整した。混合物を DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、85.0 mg (52% の収率) の 1-(3-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.78 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.98 (br, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.78-3

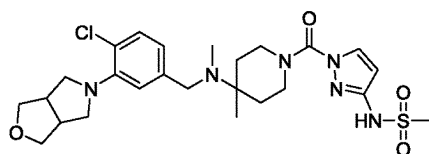
40

50

. 71 (m, 2H), 2.97 (br, 2H), 2.79 (br, 2H), 2.75–2.68 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89–1.86 (m, 3H), 1.84–1.77 (m, 3H), 1.75–1.70 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 562 [M+H]⁺.

【0352】

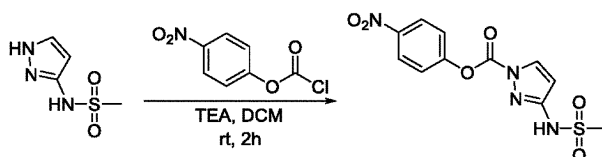
実施例26：N-(1-(4-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド
【化296】



10

工程1：4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化297】



20

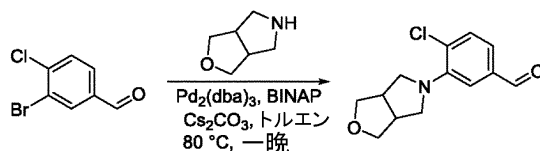
丸底フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(131mg、0.810mmol、1.00当量)、TEA(246mg、2.43mmol、3.00当量)及びDCM(10mL)を充填した。クロロギ酸4-ニトロフェニル(180mg、0.890mmol、1.10当量)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、264mg(粗製)の4-ニトロフェニル3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 327 [M+H]⁺.

30

【0353】

工程2：4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンズアルデヒドの調製

【化298】



40

丸底フラスコに窒素下で3-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド(0.800g、3.65mmol、1.00当量)、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール(0.498g、4.40mmol、1.20当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.168g、0.180mmol、0.05当量)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.342g、0.550mmol、0.15当量)、炭酸セシウム(3.59g、11.0mmol、3.00当量)及びトルエン(20mL)を充填した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、水(30mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×50mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×80mL)で洗浄し、無水Na2SO4上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.770g(84%

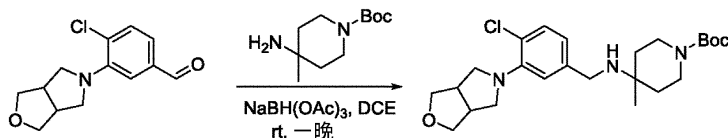
50

の収率)の4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 252 [M+H]⁺。

【0354】

工程3: t-ブチル4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化299】



10

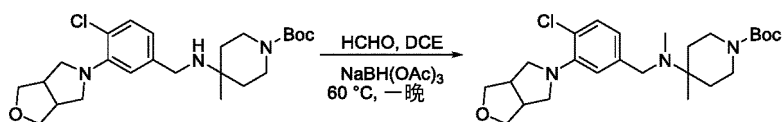
丸底フラスコに4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンズアルデヒド(0.400g、1.59mmol、1.00当量)、tert-ブチル4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.409g、1.91mmol、1.20当量)及びDCE(15mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.01g、4.76mmol、3.00当量)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(15mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせて、塩水(1×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.620g(87%の収率)のtert-ブチル4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 450 [M+H]⁺。

20

【0355】

工程4: tert-ブチル4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化300】



30

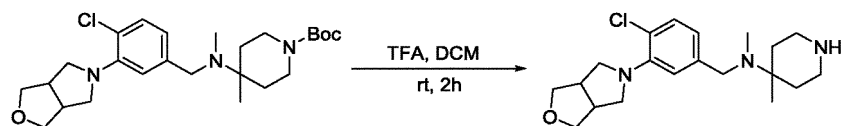
丸底フラスコにtert-ブチル4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(620mg、1.38mmol、1.00当量)、パラホルムアルデヒド(621mg、20.7mmol、15.00当量)及びDCE(15mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(878mg、4.14mmol、3.00当量)を加えた。反応混合物を60°Cで一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせて、塩水(1×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、495mg(77%の収率)のtert-ブチル4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 464 [M+H]⁺。

40

【0356】

50

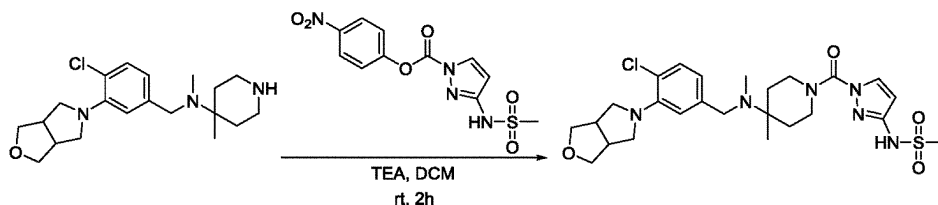
工程 5 : N - (4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) - N , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - アミンの調製
【化 3 0 1】



丸底フラスコに α -ブチル 4 - ((4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (250 mg、0.540 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、196 mg (定量的) の N - (4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) - N , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - アミンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 364 [M+H]⁺。

【0357】

工程 6 : N - (1 - (4 - ((4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタンスルホンアミドの調製
【化 3 0 2】

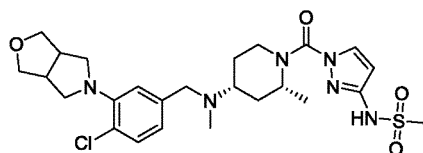


丸底フラスコに N - (4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) - N , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン (196 mg、0.540 mmol、1.00 当量)、4 - ニトロフェニル 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (264 mg、0.810 mmol、1.50 当量)、TEA (164 mg、1.62 mmol、3.00 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (15 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (400 mg) を分取 HPLC によって精製して、150.8 mg (51 % の収率) の N - (1 - (4 - ((4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.25 (m, 1 H), 7.00 (br, 1 H), 6.91 - 6.89 (m, 1 H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.97 - 3.93 (m, 4 H), 3.72 - 3.69 (m, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 3.38 - 3.34 (m, 2 H), 3.11 (s, 5 H), 2.97 - 2.94 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.06 - 1.99 (m, 2 H), 1.61 - 1.55 (m, 2 H), 1.04 (s, 3 H)。LCMS (ESI, m/z) : 551 [M+H]⁺。

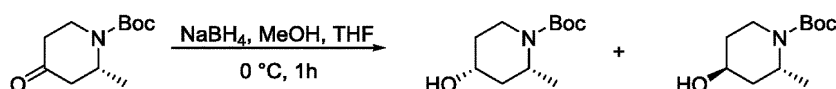
【0358】

実施例 27 : N - (1 - ((2 R , 4 R) - 4 - ((4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) ベンジル) (メチル) アミノ)

－２－メチルピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタンスルホンアミド
【化３０３】



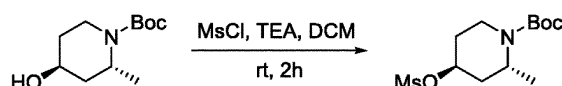
工程１：ｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの調製
【化３０４】



丸底フラスコにｔ－ブチル（２Ｒ）－２－メチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１０．０ｇ、４６．９ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴＨＦ（３６ｍＬ）を充填した。水素化ホウ素ナトリウム（１．０７ｇ、２８．２ｍｍｏｌ、０．６０当量）を０℃で加えた後、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）を滴下して加えた。反応混合物を０℃で１時間攪拌し、水（５０ｍＬ）でクエンチした。得られた溶液をＤＣＭ（３×８０ｍＬ）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物（１１．０ｇ）を分取ＨＰＬＣによって精製して、４．９０ｇ（４９％の収率）のｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレートを黄色の油として（ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２１６〔Ｍ＋Ｈ〕⁺）及び４．１０ｇ（４１％の収率）のｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレートを白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２１６〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０３５９】

工程２：ｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチル－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製
【化３０５】



丸底フラスコにｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＥＡ（４２３ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ、３．００当量）を充填した。メタンスルホニルクロリド（２３９ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で加え、反応混合物を室温で２時間攪拌し、飽和ＮＨ₄Ｃｌ溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。得られた溶液をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（１×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、２８６ｍｇ（７０％の収率）のｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチル－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２９４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０３６０】

工程３：ｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチル－４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

10

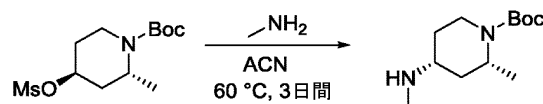
20

30

40

50

【化306】

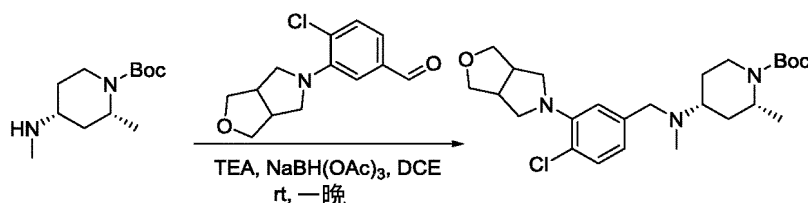


丸底フラスコに α -ブチル(2R, 4S)-2-メチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(286mg、0.970mmol、1.00当量)、ACN(8mL)及びメタンアミン(8mL)を充填した。反応混合物を60℃で3日間攪拌し、水(15mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、140mg(63%の収率)の α -ブチル(2R, 4R)-2-メチル-4-((メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート)を黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 229 [M+H]⁺。

【0361】

工程4： α -ブチル(2R, 4R)-4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化307】

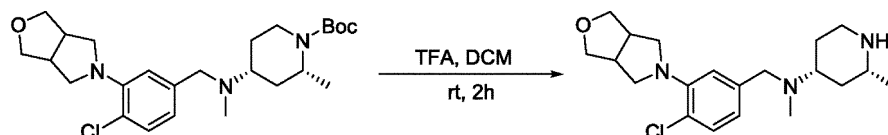


丸底フラスコに4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンズアルデヒド(実施例26、工程2に記載されるように調製される、154mg、0.610mmol、1.00当量)、 α -ブチル(2R, 4R)-2-メチル-4-((メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(140mg、0.610mmol、1.00当量)、TEA(186mg、1.84mmol、3.00当量)及びDCE(10mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(390mg、1.84mmol、3.00当量)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、210mg(74%の収率)の α -ブチル(2R, 4R)-4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 464 [M+H]⁺。

【0362】

工程5： α -ブチル(2R, 4R)-N-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)-N, 2-ジメチルピペリジン-4-アミンの調製

【化308】



10

20

30

40

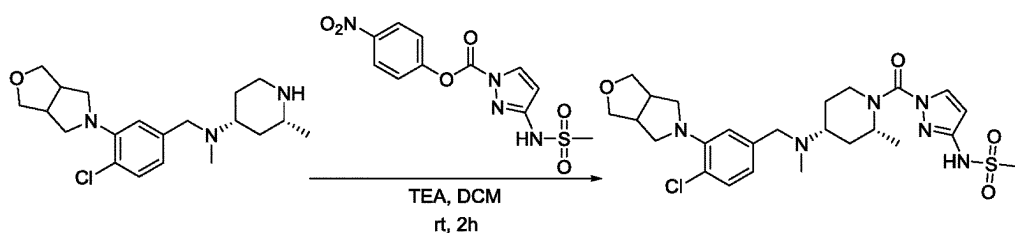
50

丸底フラスコに $(2R, 4R) - 4 - ((4\text{-クロロ}-3\text{-(テトラヒドロ}-1\text{H-フロ}[3, 4\text{-c}] \text{ピロール}-5(3\text{H})\text{-イル}) \text{ベンジル}) \text{(メチル) アミノ}) - 2\text{-メチルピペリジン}-1\text{-カルボキシレート}$ (210 mg、0.450 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、164 mg (定量的) の $(2R, 4R) - N - (4\text{-クロロ}-3\text{-(テトラヒドロ}-1\text{H-フロ}[3, 4\text{-c}] \text{ピロール}-5(3\text{H})\text{-イル}) \text{ベンジル}) - N, 2\text{-ジメチルピペリジン}-4\text{-アミン}$ を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 364 $[M+H]^+$ 。

【0363】

工程6: $N - (1 - ((2R, 4R) - 4 - ((4\text{-クロロ}-3\text{-(テトラヒドロ}-1\text{H-フロ}[3, 4\text{-c}] \text{ピロール}-5(3\text{H})\text{-イル}) \text{ベンジル}) \text{(メチル) アミノ}) - 2\text{-メチルピペリジン}-1\text{-カルボニル}) - 1\text{H-ピラゾール}-3\text{-イル}) \text{メタンスルホンアミド}$ の調製

【化309】



丸底フラスコに $(2R, 4R) - N - (4\text{-クロロ}-3\text{-(テトラヒドロ}-1\text{H-フロ}[3, 4\text{-c}] \text{ピロール}-5(3\text{H})\text{-イル}) \text{ベンジル}) - N, 2\text{-ジメチルピペリジン}-4\text{-アミン}$ (164 mg、0.450 mmol、1.00 当量)、4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (実施例26、工程1に記載されるように調製される、221 mg、0.680 mmol、1.50 当量)、TEA (137 mg、1.35 mmol、3.00 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水 (15 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (400 mg) を分取 HPLC によって精製して、23.7 mg (10% の収率) の $N - (1 - ((2R, 4R) - 4 - ((4\text{-クロロ}-3\text{-(テトラヒドロ}-1\text{H-フロ}[3, 4\text{-c}] \text{ピロール}-5(3\text{H})\text{-イル}) \text{ベンジル}) \text{(メチル) アミノ}) - 2\text{-メチルピペリジン}-1\text{-カルボニル}) - 1\text{H-ピラゾール}-3\text{-イル}) \text{メタンスルホンアミド}$ を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.05 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98–6.95 (m, 1H), 6.25 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.25–4.21 (m, 2H), 4.02–3.99 (m, 2H), 3.67–3.61 (m, 4H), 3.47–3.32 (m, 1H), 3.21–3.19 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.35–2.30 (m, 4H), 2.11–2.05 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.43 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H)。LCMS (ESI, m/z): 551 $[M+H]^+$ 。

【0364】

実施例28: $N - (1 - ((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3\text{-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ}[c] \text{ピロール}-2\text{-カルボニル}) - 1\text{H-ピラゾール}-3\text{-イル}) \text{メタンスルホンアミド}$

10

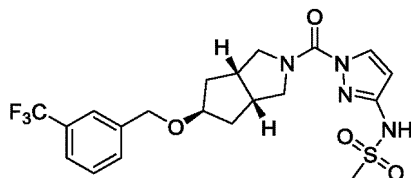
20

30

40

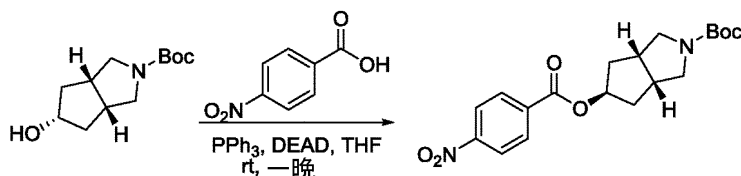
50

【化 3 1 0】



工程 1: α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((4-ニトロベンゾイル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートの調製

【化 3 1 1】

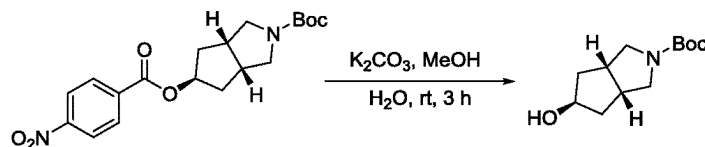


丸底フラスコに α -ブチル (3aR, 5r, 6aS) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレート (α -ブチル (3aR, 6aS) - 5 - オキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートを用いて、実施例 27、工程 1 に記載されるように調製される；2. 27 g、9.99 mmol、1.00 当量)、4-ニトロ安息香酸 (6.68 g、40.0 mmol、4.00 当量)、トリフェニルホスフィン (10.5 g、40.0 mmol、4.00 当量) 及び THF (30 mL) を充填した。アゾジカルボン酸ジエチル (6.96 g、40.0 mmol、4.00 当量) を 0℃ で滴下して加え、反応混合物を窒素雰囲気下において室温で一晩攪拌し、水 (50 mL) によってクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、2.36 g (62% の収率) の α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((4-ニトロベンゾイル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 377 [M+H]⁺。

【0365】

工程 2: α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートの調製

【化 3 1 2】

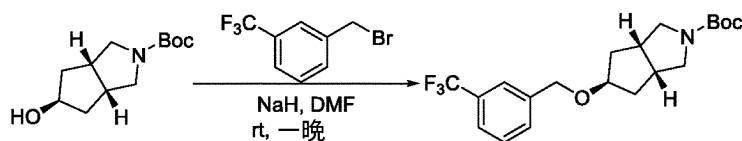


丸底フラスコに α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((4-ニトロベンゾイル) オキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレート (2.36 g、6.27 mmol、1.00 当量)、MeOH (30 mL)、K₂CO₃ (2.60 g、18.8 mmol、3.00 当量) 及び水 (5 mL) を充填した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた溶液を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、水 (3 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、1.31 g (粗製) の α -ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) - カルボキシレートを白色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 228 [M+H]⁺。

【0366】

工程3：*t*-ブチル（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2（1*H*）-カルボキシレートの調製

【化313】

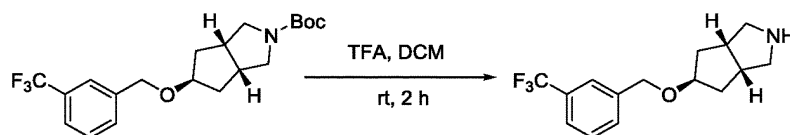


丸底フラスコに*t*-ブチル（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2（1*H*）-カルボキシレート（681mg、3.00mmol、1.00当量）及びDMF（15mL）を充填した。水素化ナトリウム（油中60%、400mg、10.0mmol、2.00当量）を0℃で加え、反応混合物を室温で0.5時間攪拌した後、1-（ブロモメチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（714mg、3.00mmol、1.00当量）を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水（20mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×20mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、水（3×20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、680mg（59%の収率）の*t*-ブチル（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2（1*H*）-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：386 [M+H]⁺。

【0367】

工程4：（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロールの調製

【化314】



丸底フラスコに*t*-ブチル（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2（1*H*）-カルボキシレート（116mg、0.300mmol、1.00当量）、TFA（2mL）及びDCM（5mL）を充填した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、148mg（定量的）の（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロールを黄色の油として得た。LCMS（ESI, *m/z*）：286 [M+H]⁺。

【0368】

工程5：N-（1-（（3*a*R, 5*s*, 6*a*S）-5-（（3-（トリフルオロメチル）ベンジル）オキシ）オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボニル）-1*H*-ピラゾール-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

10

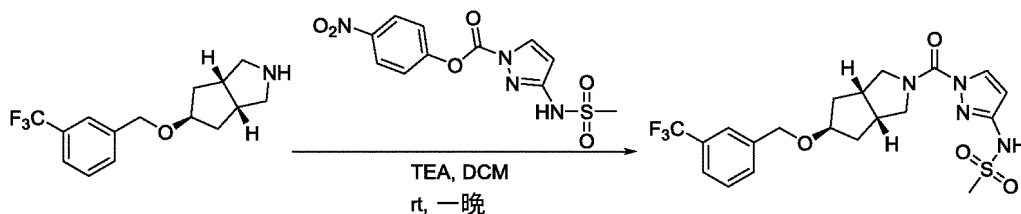
20

30

40

50

【化 3 1 5】

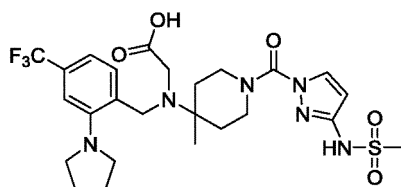


バイアルに (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (85.8 mg、0.300 mmol、1.00 当量)、TEA (182 mg、1.80 mmol、6.00 当量)、4 - ニトロフェニル 3 - (メチルスルホンアミド) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (実施例 26、工程 1; 147 mg、0.450 mmol、1.50 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけた。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、56.4 mg (40% の収率) の N - (1 - ((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR: (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.48 (m, 4H), 6.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.68 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 473 [M+H]⁺。

【0369】

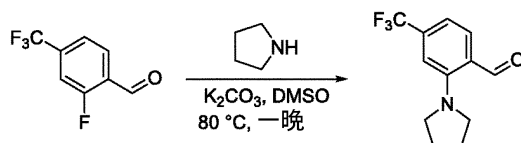
実施例 29: N - (4 - メチル - 1 - (3 - (メチルスルホンアミド) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) グリシン

【化 3 1 6】



工程 1: 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドの調製

【化 3 1 7】



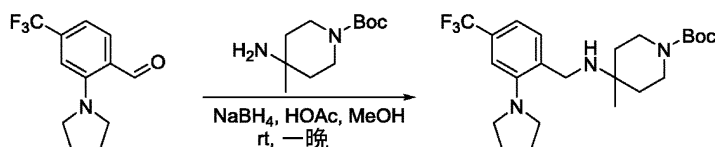
丸底フラスコに 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (4.80 g、25.0 mmol、1.00 当量)、ピロリジン (5.33 g、75.0 mmol、3.00 当量)、DMSO (30 mL) 及び K₂CO₃ (10.4 g、75.0 mmol、3.00 当量) を充填した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌し、水 (30 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ

て、塩水（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、 3.60 g （ 59% の収率）の 2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを褐色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）： $244 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0370】

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

【化318】



10

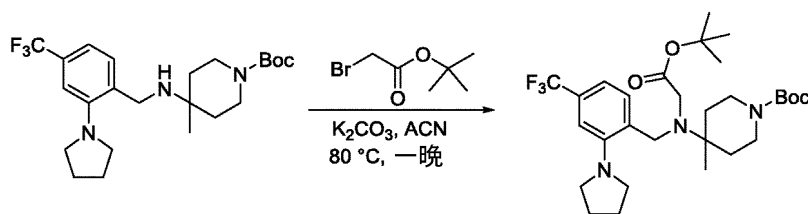
丸底フラスコに 2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（ 243 mg 、 1.00 mmol 、 1.00 当量）、 α -ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（ 257 mg 、 1.20 mmol 、 1.20 当量）、 MeOH （ 10 mL ）及び酢酸（ 180 mg 、 3.00 mmol 、 3.00 当量）を充填した。混合物を 60°C で 1 時間攪拌してから、水素化ホウ素ナトリウム（ 152 mg 、 4.00 mmol 、 4.00 当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水（ 20 mL ）でクエンチした。得られた溶液を DCM （ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出し、有機層を組み合わせて、塩水（ 30 mL ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、 200 mg （ 45% の収率）の α -ブチル 4-メチル-4-（（2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）： $442 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0371】

工程3： α -ブチル 4-（（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）（2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）アミノ）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化319】



30

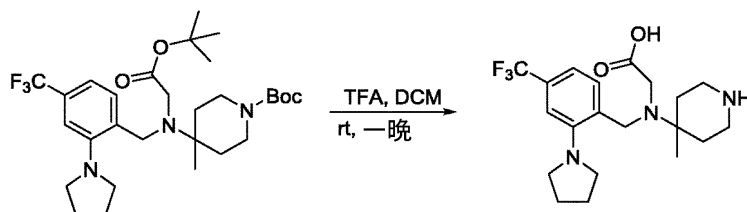
丸底フラスコに α -ブチル 4-メチル-4-（（2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（ 220 mg 、 0.500 mmol 、 1.00 当量）、2-ブromo酢酸 α -ブチル（ 116 mg 、 0.600 mmol 、 1.20 当量）、 ACN （ 20 mL ）及び K_2CO_3 （ 207 mg 、 1.50 mmol 、 3.00 当量）を充填した。反応混合物を 80°C で一晩攪拌し、水（ 20 mL ）でクエンチした。得られた溶液を DCM （ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出し、有機層を組み合わせて、塩水（ 30 mL ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、 130 mg （ 47% の収率）の α -ブチル 4-（（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）（2-（ピロリジン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）ベンジル）アミノ）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z ）： $556 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0372】

50

工程 4 : N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) グリシンの調製
【化 3 2 0】

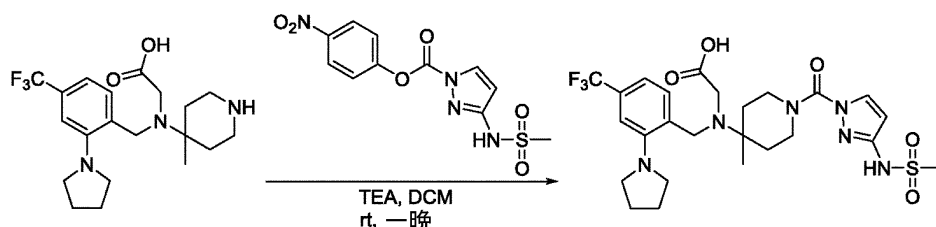


10

50 mL の丸底フラスコに α -ブチル 4 - ((2 - (α -ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (130 mg、0.230 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (3 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮して、93.4 mg (定量的) の N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) グリシンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 400 [M+H]⁺。

【0373】

工程 5 : N - (4 - メチル - 1 - (3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) グリシンの調製
【化 3 2 1】



20

丸底フラスコに N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) グリシン (93.4 mg、0.230 mmol、1.00 当量)、4 - ニトロフェニル 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (実施例 26、工程 1、114 mg、0.350 mmol、1.50 当量)、DCM (10 mL) 及び TEA (70.9 mg、0.700 mmol、3.00 当量) を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、10.9 mg (8%) の N - (4 - メチル - 1 - (3 - (メチルスルホンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) グリシンを白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール - d₄) δ 8.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 2H), 4.51 (br, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.14 (br, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (br, 4H), 2.10 (br, 4H), 1.66 (s, 3H)。LCMS (ESI, m/z) : 587 [M+H]⁺。

30

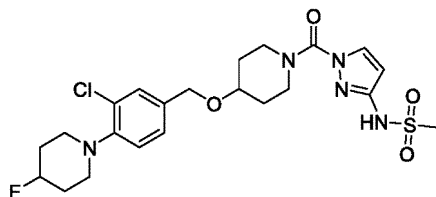
40

【0374】

実施例 30 : N - (1 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イ

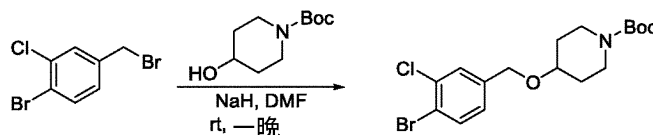
50

ル) ベンジル) オキシ) ピペリジン-1-カルボニル) -1H-ピラゾール-3-イル)
メタンスルホンアミド
【化322】



10

工程1: t-ブチル 4-((4-ブロモ-3-クロロベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化323】



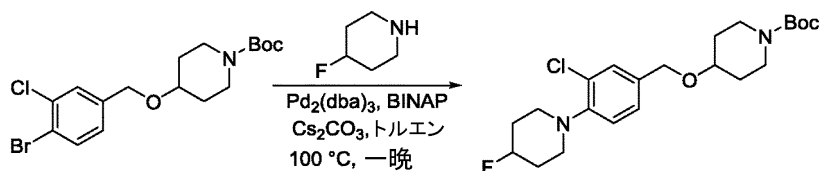
丸底フラスコにt-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (804 mg、3.99 mmol、2.00 当量) 及び DMF (10 mL) を充填した。水素化ナトリウム (240 mg、6.00 mmol、3.00 当量、鉱油中 60%) を 0℃ で加え、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌してから、1-ブロモ-4-(プロモメチル)-2-クロロベンゼン (564 mg、2.00 mmol、1.00 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3×15 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、403 mg (50% の収率) の t-ブチル 4-((4-ブロモ-3-クロロベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 404 [M+H]⁺。

20

【0375】

30

工程2: t-ブチル 4-((3-クロロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化324】



丸底フラスコに窒素下で t-ブチル 4-((4-ブロモ-3-クロロベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (403 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、4-フルオロピペリジン (206 mg、2.00 mmol、2.00 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (46.0 mg、0.0500 mmol、0.05 当量)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (93.0 mg、0.150 mmol、0.15 当量)、Cs₂CO₃ (978 mg、3.00 mmol、3.00 当量) 及び トルエン (10 mL) を充填した。反応混合物を 100℃ で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×15 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (1×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、170 mg (40% の収率) の t-ブチル 4-((3-クロロ-4-(4-フルオロ

40

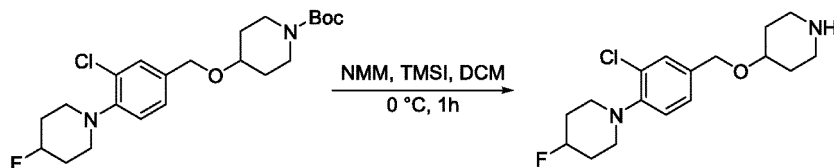
50

ロピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 427 $[M+H]^+$ 。

【0376】

工程3: 1-(2-クロロ-4-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)フェニル)-4-フルオロピペリジンの調製

【化325】



10

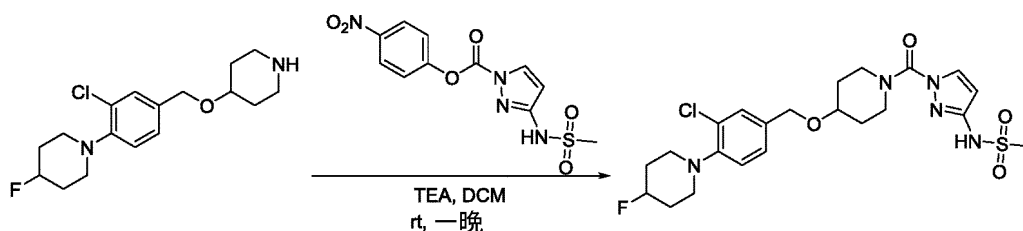
丸底フラスコに1-(2-クロロ-4-((3-クロロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (169 mg、0.397 mmol、1.00当量)、DCM (10 mL) を充填した。N-メチルモルホリン (200 mg、1.98 mmol、5.00当量) を0°Cで加えた後、トリメチルヨードシラン (318 mg、1.59 mmol、4.00当量) を加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌し、飽和NaHSO₃溶液 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液をEtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (3×10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、120 mg (粗製) の1-(2-クロロ-4-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)フェニル)-4-フルオロピペリジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 327 $[M+H]^+$ 。

20

【0377】

工程4: N-(1-(4-((3-クロロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化326】



30

丸底フラスコに1-(2-クロロ-4-((ピペリジン-4-イルオキシ)メチル)フェニル)-4-フルオロピペリジン (120 mg、0.368 mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (実施例26、工程1、180 mg、0.552 mmol、1.50当量)、トリエチルアミン (112 mg、1.11 mmol、3.00当量) 及びDCM (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に水 (20 mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取HPLCによって精製して、32.6 mg (17%の収率) のN-(1-(4-((3-クロロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.90 (br, 1H), 6.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.65-3.61 (

40

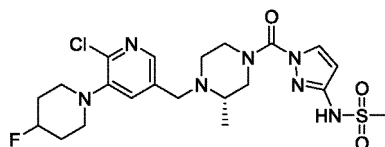
50

m, 2 H), 3.20–3.14 (m, 5 H), 3.04–2.99 (m, 2 H), 2.14–1.96 (m, 6 H), 1.84–1.77 (m, 2 H). LCMS (ESI, m/z): 514 [M+H]⁺.

【0378】

実施例31: (S)-N-(1-(4-(6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

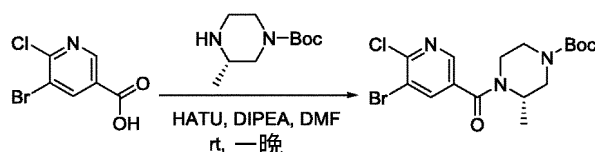
【化327】



10

工程1: t-ブチル (S)-4-(5-ブロモ-6-クロロニコチノイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化328】



20

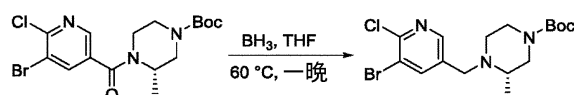
丸底フラスコに5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-カルボン酸(2.00 g、8.47 mmol、1.00当量)、(S)-t-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.69 g、8.47 mmol、1.00当量)、DIPEA(4.37 g、33.9 mmol、4.00当量)、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(4.83 g、12.7 mmol、1.50当量)及びDMF(20 mL)を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水(15 mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×30 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc/石油エーテル(1/3)を用いて、シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、3.36 g(95%の収率)のt-ブチル(S)-4-(5-ブロモ-6-クロロニコチノイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 418 [M+H]⁺.

30

【0379】

工程2: t-ブチル (S)-4-(5-ブロモ-6-クロロニコチノイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化329】



40

バイアルにt-ブチル(S)-4-(5-ブロモ-6-クロロニコチノイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.00 g、2.39 mmol、1.00当量)、ボラン(THF中1 M、12.0 mL、11.9 mmol、5.00当量)及びTHF(15 mL)を充填した。得られた溶液を60°Cで一晩攪拌し、MeOH(10 mL)でクエンチした。得られた溶液を60°Cで2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.453 g(47%の収率)のt-ブチル(S)-4-(5-ブロモ-6-クロロニコチノイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 418 [M+H]⁺.

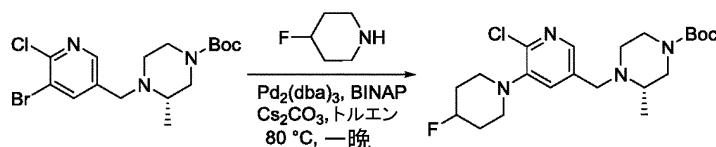
50

ルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 404 [M+H]⁺。

【0380】

工程3: ϵ -ブチル (S)-4-((6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化330】



10

バイアルに ϵ -ブチル (S)-4-((5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.988 mmol、1.00 当量)、4-フルオロピペリジン (206 mg、1.48 mmol、1.50 当量)、Cs₂CO₃ (966 mg、2.96 mmol、3.00 当量)、ラセミー 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (154 mg、0.247 mmol、0.25 当量) 及びトルエン (15 mL) を充填した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (102 mg、0.0988 mmol、0.10 当量) を窒素雰囲気下に加え、得られた溶液を窒素雰囲気下において 80 °C で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を水 (10 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、70 mg (17% の収率) の ϵ -ブチル (S)-4-((6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 427 [M+H]⁺。

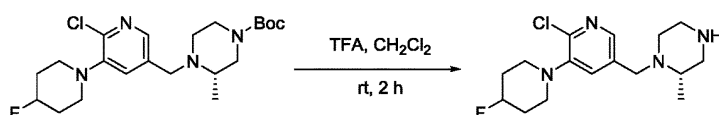
20

【0381】

工程4: (S)-1-((6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルピペラジンの調製

30

【化331】



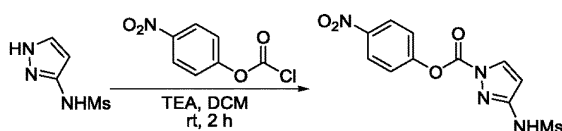
バイアルに ϵ -ブチル (S)-4-((6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (70.0 mg、0.164 mmol、1.00 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、53.6 mg (定量的) の (S)-1-((6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルピペラジンを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 327 [M+H]⁺。

40

【0382】

工程5: 4-ニトロフェニル 3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化332】



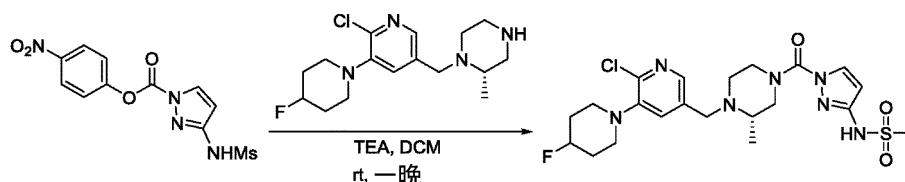
50

丸底フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(300mg、1.86mmol、1.00当量)、DCM(10mL)及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(452mg、2.24mmol、1.20当量)を充填した。トリエチルアミン(563mg、5.56mmol、3.00当量)を0℃で滴下して加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、540mg(粗製)の4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0383】

工程6: (S)-N-(1-(4-(6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化333】

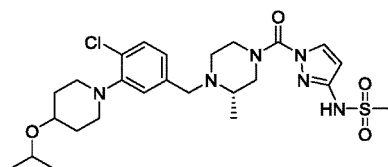


バイアルに(S)-1-(6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルピペラジン(53.6mg、0.164mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(80.2mg、0.246mmol、1.50当量)、TEA(66.3mg、0.656mmol、4.00当量)及びDCM(15mL)を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(10mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×20mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、27.2mg(32%の収率)の(S)-N-(1-(4-(6-クロロ-5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, メタノール-d₄) δ 8.03(d, J=2.8Hz, 1H), 7.97(d, J=1.9Hz, 1H), 7.56(d, J=2.0Hz, 1H), 6.21(d, J=2.7Hz, 1H), 4.95-4.70(m, 1H), 4.37-4.09(m, 2H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.50-3.34(m, 2H), 3.29-3.15(m, 3H), 3.12(s, 3H), 3.10-2.99(m, 2H), 2.83-2.71(m, 1H), 2.71-2.58(m, 1H), 2.38-2.24(m, 1H), 2.20-1.92(m, 4H), 1.19(d, J=6.3Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 514 [M+H]⁺。

【0384】

実施例32: (S)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

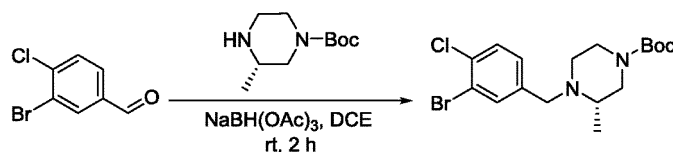
【化334】



工程1: t-ブチル(S)-4-(3-ブromo-4-クロロベンジル)-3-メチルピペ

ラジーン-1-カルボキシレートの調製

【化335】

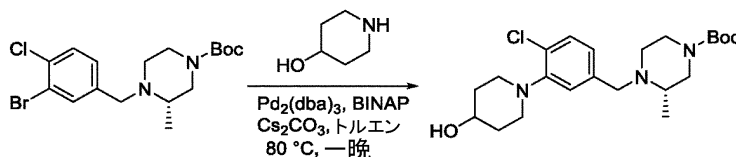


丸底フラスコに3-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド（10.0 g、45.7 mmol、1.00当量）、（S）-*t*-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（9.13 g、45.7 mmol、1.00当量）及びDCE（50 mL）を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（19.4 g、91.4 mmol、2.00当量）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水（20 mL）でクエンチした。得られた溶液をDCM（3×50 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（2×50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、9.04 g（49%の収率）の*t*-ブチル（S）-4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：403 [M+H]⁺。

【0385】

工程2：*t*-ブチル（S）-4-（4-クロロ-3-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）ベンジル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化336】



バイアルに*t*-ブチル（S）-4-（3-ブロモ-4-クロロベンジル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（0.500 g、1.24 mmol、1.00当量）、ピペリジン-4-オール（0.188 g、1.86 mmol、1.50当量）、Cs₂CO₃（1.21 g、3.72 mmol、3.00当量）、ラセミー2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（0.193 g、0.310 mmol、0.25当量）及びトルエン（15 mL）を充填した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム-クロロホルム（0.128 g、0.124 mmol、0.10当量）を窒素雰囲気下に加え、得られた溶液を80 °Cで一晩攪拌してから、減圧下で濃縮した。粗生成物を水（10 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（3×20 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（2×20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、0.575 g（粗製）の*t*-ブチル（S）-4-（4-クロロ-3-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）ベンジル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS（ESI, m/z）：424 [M+H]⁺。

【0386】

工程3：*t*-ブチル（S）-4-（4-クロロ-3-（4-イソプロポキシピペリジン-1-イル）ベンジル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

10

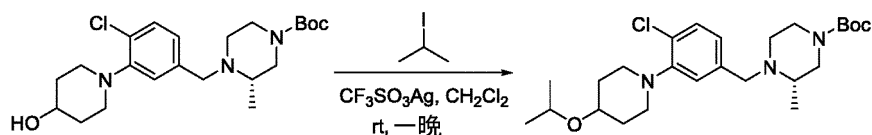
20

30

40

50

【化 3 3 7】

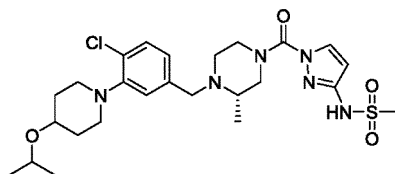


バイアルに α -ブチル (S)-4-(4-クロロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (243 mg、0.573 mmol、1.00 当量)、2-ヨードプロパン (244 mg、1.43 mmol、2.50 当量)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (368 mg、1.43 mmol、2.50 当量) 及び DCM (10 mL) を充填した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。混合物を DCM (3×20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、121 mg (45% の収率) の α -ブチル (S)-4-(4-クロロ-3-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0387】

工程 4: (S)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化 3 3 8】



工程 4 における α -ブチル (S)-4-(4-クロロ-3-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートをを用いて、実施例 31、工程 4~6 に記載されるように表題化合物を調製して、(S)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.04 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.22 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.38-4.07 (m, 2H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 1H), 3.70-3.51 (m, 1H), 3.51-3.34 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0388】

実施例 33: (S)-N-(1-(4-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

10

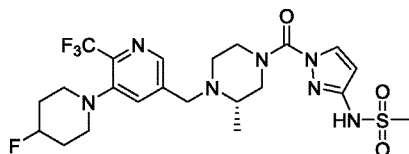
20

30

40

50

【化 3 3 9】



工程 1：カリウム（S）－（（4－（tert-ブトキシカルボニル）－2－メチルピペラジン－1－イル）メチル）トリフルオロボレートの調製

【化 3 4 0】

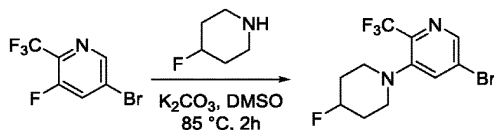


丸底フラスコにtert-ブチル（3S）－3－メチルピペラジン－1－カルボキシレート（2.00 g、10.0 mmol、1.00 当量）、カリウム（ブロモメチル）トリフルオロボラヌイド（2.01 g、10.0 mmol、1.00 当量）及びTHF（20 mL）を充填した。得られた溶液を80℃で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。炭酸カリウム（1.38 g、10.0 mmol、1.00 当量）及びアセトン（15 mL）を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。混合物をアセトン（2×100 mL）に溶解させ、ろ過した。ろ液（filtered liquor）を組み合わせ、減圧下で濃縮して、2.90 g（91%の収率）のカリウム（S）－（（4－（tert-ブトキシカルボニル）－2－メチルピペラジン－1－イル）メチル）トリフルオロボレートを黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：281 [M-K]⁻。

【0389】

工程 2：5-ブromo-3-（4-フルオロピペリジン－1－イル）－2-（トリフルオロメチル）ピリジンの調製

【化 3 4 1】



バイアルに5-ブromo-3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）ピリジン（400 mg、1.66 mmol、1.00 当量）、4-フルオロピペリジン（203 mg、1.98 mmol、1.20 当量）、K₂CO₃（681 mg、4.94 mmol、3.00 当量）及びDMSO（10 mL）を充填した。反応混合物を85℃で2時間攪拌し、水（10 mL）でクエンチした。得られた溶液をDCM（3×20 mL）で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水（2×10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、140 mg（26%の収率）の5-ブromo-3-（4-フルオロピペリジン－1－イル）－2-（トリフルオロメチル）ピリジンを黄色の固体として得た。LCMS（ESI, m/z）：327 [M+H]⁺。

【0390】

工程 3：tert-ブチル（S）－4-（（5-（4-フルオロピペリジン－1－イル）－6-（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）メチル）－3－メチルピペラジン－1－カルボキシレートの調製

10

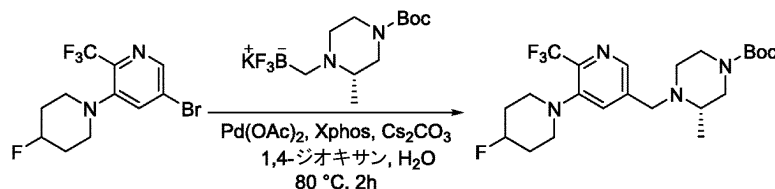
20

30

40

50

【化 3 4 2】

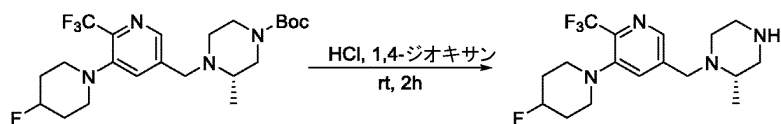


バイアルに窒素下で 5-ブromo-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (140 mg、0.429 mmol、1.00 当量)、カリウム (S)-((4-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)トリフルオロボレート (206 mg、0.644 mmol、1.50 当量)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (82.0 mg、0.172 mmol、0.40 当量)、Cs₂CO₃ (420 mg、1.29 mmol、3.00 当量)、酢酸パラジウム (19.0 mg、0.0860 mmol、0.20 当量)、1,4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) を充填した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた溶液を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、130 mg (66% の収率) の (S)-1-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-2-methylpiperazine-1-carboxylate を黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z): 461 [M+H]⁺。

【0391】

工程 4: (S)-1-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-2-methylpiperazine-1-carboxylate の調製

【化 3 4 3】



丸底フラスコに (S)-1-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-2-methylpiperazine-1-carboxylate (130 mg、0.283 mmol、1.00 当量)、濃塩酸 (1 mL) 及び 1,4-ジオキサン (3 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、102 mg (定量的) の (S)-1-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-2-methylpiperazine-1-carboxylate を黄色の固体として得た。LCMS (ESI, m/z): 361 [M+H]⁺。

【0392】

工程 5: (S)-N-(1-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-3-methyl-2-methylpiperazine-1-carboxylate)-1H-pyrazole-3-yl) methanesulfonamide の調製

10

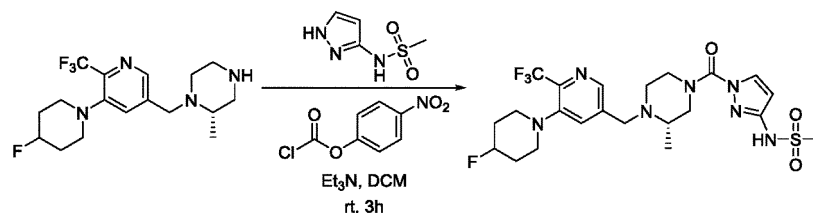
20

30

40

50

【化 3 4 4】

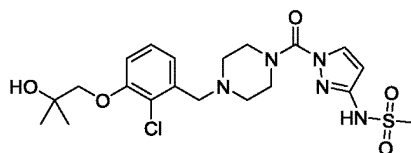


丸底フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(68.0 mg、0.425 mmol、1.50当量)、TEA(86.0 mg、0.849 mmol、3.00当量)及びDCM(20 mL)を充填した。クロロ炭酸4-ニトロフェニル(63.0 mg、0.311 mmol、1.10当量)を0℃で加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌してから、(S)-1-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルピペラジン(102 mg、0.283 mmol、1.00当量)を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、水(20 mL)でクエンチした。混合物をDCM(3×30 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、59.0 mg(38%の収率)の(S)-N-(1-(4-(5-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.39(s, 1H), 8.07(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.32(d, J=2.8 Hz, 1H), 5.00-4.92(m, 0.5H), 4.84-4.82(m, 0.5H), 4.22-4.19(m, 2H), 4.07-4.03(m, 1H), 3.50-3.44(m, 1H), 3.35-3.26(m, 2H), 3.16-3.13(m, 5H), 2.94-2.91(m, 2H), 2.75-2.66(m, 2H), 2.33-2.28(m, 1H), 2.14-2.00(m, 4H), 1.19(d, J=6.4 Hz, 3H). LCMS(ESI, m/z): 548 [M+H]⁺.

【0393】

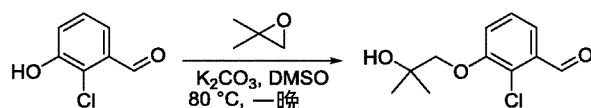
実施例34: N-(1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

【化 3 4 5】



工程1: 2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドの調製

【化 3 4 6】



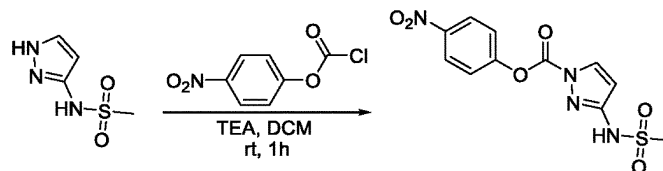
丸底フラスコに2-クロロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.624 g、4.00 mmol、1.00当量)、2,2-ジメチルオキシラン(0.576 g、8.00 mmol、2.00当量)を加え、K₂CO₃とDMSOを加えて攪拌する。80℃で一晩反応させた後、冷却し、水を加えてクエンチする。混合物をDCM(3×30 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、0.576 g(8.00 mmol)の2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドを白色の固体として得た。

ol、2.00当量)、炭酸カリウム(1.66g、12.0mmol、3.00当量)及びDMSO(10mL)を充填した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、水(30mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×40mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、550mg(60%の収率)の2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒドを無色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 229 [M+H]⁺。

【0394】

工程2: 4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの調製

【化347】

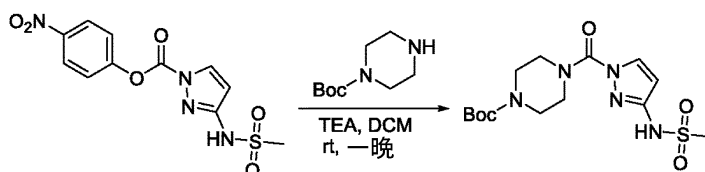


丸底フラスコにN-(1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド(1.00g、6.20mmol、1.00当量)、クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.50g、7.44mmol、1.20当量)、DCM(20mL)及びTEA(1.88g、18.6mmol、3.00当量)を充填した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、2.02g(粗製)の4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 327 [M+H]⁺。

【0395】

工程3: t-ブチル4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化348】



丸底フラスコに4-ニトロフェニル3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(2.02g、6.19mmol、1.00当量)、t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.27g、6.82mmol、1.10当量)、DCM(20mL)及びTEA(1.88g、18.6mmol、3.00当量)を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(20mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×40mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(1×30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1g(43%の収率)のt-ブチル4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 374 [M+H]⁺。

【0396】

工程4: N-(1-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

10

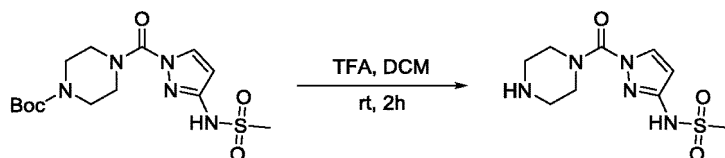
20

30

40

50

【化 3 4 9】

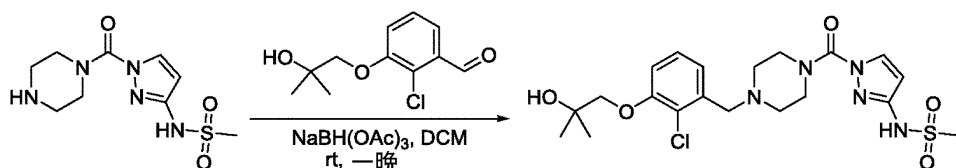


丸底フラスコに α -ブチル 4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.430 mmol、1.00 当量)、DCM (10 mL) 及び TFA (2 mL) を充填した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、117 mg (定量的) の N-(1-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを黄色の油として得た。LCMS (ESI, m/z) : 274 [M+H]⁺。

【0397】

工程 5 : N-(1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化 3 5 0】



丸底フラスコに N-(1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (117 mg、0.430 mmol、1.10 当量)、2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド (88.7 mg、0.390 mmol、1.00 当量) 及び DCM (15 mL) を充填した。混合物を室温で 2 時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (331 mg、1.56 mmol、4.00 当量) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を DCM (3×30 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC によって精製して、20.9 mg (11% の収率) の N-(1-(4-(2-クロロ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドを無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.02 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.85 (br, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 4H), 1.39 (s, 6H)。LCMS (ESI, m/z) : 486 [M+H]⁺。

【0398】

実施例 35 : N-(1-(4-(シクロプロピル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド

10

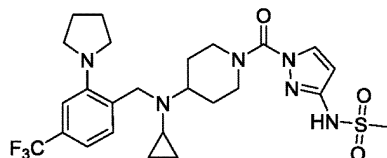
20

30

40

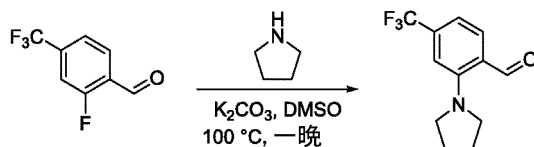
50

【化 3 5 1】



工程 1：2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドの調製

【化 3 5 2】

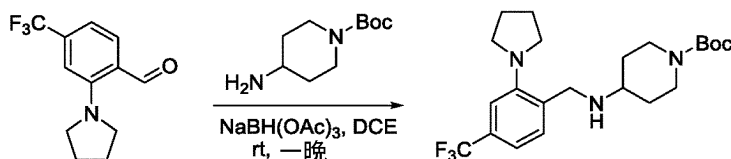


丸底フラスコに窒素下で2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(10.0 g、52.0 mmol、1.00当量)、ピロリジン(7.40 g、104 mmol、2.00当量)、 K_2CO_3 (21.7 g、157 mmol、3.00当量)及びDMSO(100 mL)を充填した。反応混合物を100 °Cで一晩攪拌し、水(50 mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×50 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(100 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、6.00 g(47%の収率)の2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを黄色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 244 [M+H]⁺。

【0 3 9 9】

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

【化 3 5 3】



丸底フラスコに2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.12 g、4.61 mmol、1.00当量)、t-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(1.11 g、5.53 mmol、1.20当量)及びDCE(50 mL)を充填した。混合物を室温で1時間攪拌してから、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.93 g、13.8 mmol、3.00当量)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(50 mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×80 mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(2×50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて、1.20 g(61%の収率)のt-ブチル 4-((2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを無色の油として得た。LCMS(ESI, m/z): 428 [M+H]⁺。

【0 4 0 0】

工程 3：t-ブチル 4-(シクロプロピル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

10

20

30

40

50

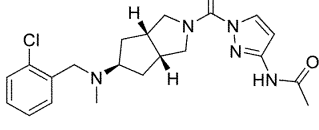
丸底フラスコにN-シクロプロピル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン(314mg、0.856mmol、1.00当量)、4-ニトロフェニル3-メタンスルホンアミド-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(実施例34、工程2; 335mg、1.03mmol、1.20当量)、TEA(260mg、2.57mmol、3.00当量)及びDCM(10mL)を充填した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に水(20mL)でクエンチした。得られた溶液をDCM(3×30mL)で抽出し、有機層を組み合わせ、塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物(200mg)を分取HPLCによって精製して、219.6mg(46%の収率)のN-(1-(4-(シクロプロピル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.01(d, J=2.8Hz, 1H), 7.60(d, J=8.8Hz, 1H), 7.26-7.11(m, 2H), 6.30(d, J=2.8Hz, 1H), 4.54-4.51(m, 2H), 3.88(s, 2H), 3.17-3.12(m, 7H), 2.90-2.84(m, 2H), 2.72-2.65(m, 1H), 2.15-2.10(m, 1H), 2.09-1.92(m, 4H), 1.87-1.84(m, 2H), 1.78-1.67(m, 2H), 0.53-0.41(m, 4H). LCMS(ESI, m/z): 555 [M+H]⁺.

【0403】

実施例36～226：実施例36～226を、実施例1～35に記載されるのと同様の手順によって調製した。

【0404】

【表1】

実施例	名称	構造	NMR (¹ H NMR, 300 MHz 又は 400 MHz、クロロホルム-d)	MS [M+H] ⁺
36	N-(1-((3aR,5s,6aS)-5-((2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 7.14 - 7.26 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (br, 2H), 3.61 - 3.74 (m, 4H), 3.18 (br, 1H), 2.82 (br, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.85 - 1.98 (m, 4H)	416.2

【0405】

10

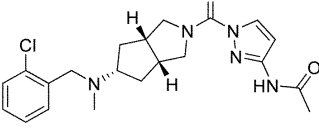
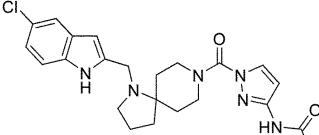
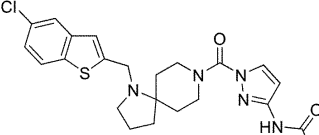
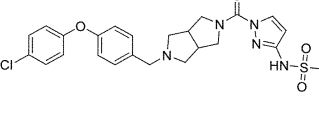
20

30

40

50

【表 2】

37	<i>N</i> -(1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-5-((2-クロロベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.84 (s, 1 <i>H</i>), 7.44 - 7.45 (m, 1 <i>H</i>), 7.24 - 7.30 (m, 1 <i>H</i>), 7.13 - 7.22 (m, 2 <i>H</i>), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 3.79 - 3.91 (m, 4 <i>H</i>), 3.63 (s, 2 <i>H</i>), 2.96 - 2.99 (m, 1 <i>H</i>), 2.58 - 2.69 (m, 2 <i>H</i>), 2.13 - 2.22 (m, 8 <i>H</i>), 1.50 - 1.60 (m, 2 <i>H</i>)	416.2
38	<i>N</i> -(1-(1-((5-クロロ-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.65 (br, 1 <i>H</i>), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.80 - 8.00 (m, 1 <i>H</i>), 7.48 (m, 1 <i>H</i>), 7.20 - 7.25 (m, 1 <i>H</i>), 7.00 - 7.18 (m, 1 <i>H</i>), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 6.25 (s, 1 <i>H</i>), 4.42 - 4.88 (m, 2 <i>H</i>), 3.79 (s, 2 <i>H</i>), 3.02 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2 <i>H</i>), 2.51 - 2.95 (m, 2 <i>H</i>), 2.19 (s, 3 <i>H</i>), 1.69 - 2.02 (m, 6 <i>H</i>), 1.41 - 1.60 (m, 2 <i>H</i>)	455.3
39	<i>N</i> -(1-(1-((5-クロロベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.82 (m, 1 <i>H</i>), 7.65 (m, 1 <i>H</i>), 7.20 - 7.25 (m, 1 <i>H</i>), 7.00 - 7.20 (m, 1 <i>H</i>), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2 <i>H</i>), 4.50 - 4.70 (m, 2 <i>H</i>), 3.82 (s, 2 <i>H</i>), 3.05 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2 <i>H</i>), 2.76 - 2.95 (m, 2 <i>H</i>), 2.19 (s, 3 <i>H</i>), 1.80 - 2.05 (m, 6 <i>H</i>), 1.48 - 1.60 (m, 2 <i>H</i>)	472.2
40	<i>N</i> -(1-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.16 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.27 - 7.30 (m, 3 <i>H</i>), 7.25 - 7.27 (m, 1 <i>H</i>), 6.91 - 6.94 (m, 4 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.04 (br, 2 <i>H</i>), 3.75 - 3.79 (m, 2 <i>H</i>), 3.57 (s, 3 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.89 (br, 2 <i>H</i>), 2.62 - 2.67 (m, 2 <i>H</i>), 2.52 - 2.54 (m, 2 <i>H</i>)	516.0

【 0 4 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 3】

41	<i>N</i> -(1-(5-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.26 - 7.30 (m, 3 <i>H</i>), 7.05 - 7.08 (m, 1 <i>H</i>), 6.99 (s, 1 <i>H</i>), 6.84 - 6.91 (m, 3 <i>H</i>), 6.29 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 <i>H</i>), 4.03 (br, 2 <i>H</i>), 3.77 (br, 2 <i>H</i>), 3.59 (s, 2 <i>H</i>), 3.12 (s, 3 <i>H</i>), 2.88 (br, 2 <i>H</i>), 2.54 - 2.67 (m, 4 <i>H</i>)	516.2
42	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.10 (br, 1 <i>H</i>) 6.85 (s, 1 <i>H</i>), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 4.27 - 4.08 (m, 2 <i>H</i>), 4.06 - 3.94 (m, 1 <i>H</i>), 3.43 - 3.39 (m, 5 <i>H</i>), 3.30 - 3.13 (m, 5 <i>H</i>), 2.86 - 2.74 (m, 1 <i>H</i>), 2.68 - 2.54 (m, 1 <i>H</i>), 2.32 - 2.16 (m, 1 <i>H</i>), 2.03 - 1.92 (m, 4 <i>H</i>), 1.20 - 1.19 (m, 3 <i>H</i>)	481.1
43	<i>N</i> -(1-(1-((5,6-ジクロロ-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.03 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.62 - 7.78 (m, 1 <i>H</i>), 7.60 (s, 1 <i>H</i>), 7.33 - 7.50 (m, 1 <i>H</i>), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 6.25 (s, 1 <i>H</i>), 4.55 - 4.72 (m, 2 <i>H</i>), 3.68 - 3.98 (m, 2 <i>H</i>), 3.00 - 3.15 (m, 2 <i>H</i>), 2.65 - 2.93 (m, 2 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>), 1.85 - 2.03 (m, 6 <i>H</i>), 1.58 - 1.72 (m, 2 <i>H</i>)	511.1 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺
44	<i>N</i> -(1-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.69 (br, 1 <i>H</i>), 7.26 - 7.30 (m, 3 <i>H</i>), 6.88 - 6.95 (m, 5 <i>H</i>), 3.60 - 4.00 (m, 7 <i>H</i>), 2.93 (br, 2 <i>H</i>), 2.72 (br, 1 <i>H</i>), 2.55 - 2.57 (m, 2 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	480.0

【 0 4 0 7 】

10

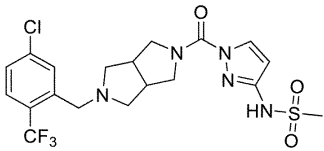
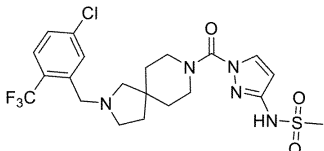
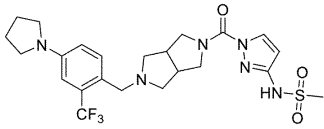
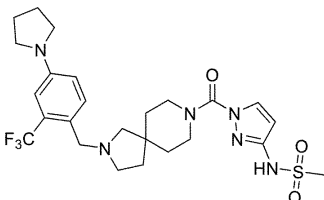
20

30

40

50

【表 4】

45	<i>N</i> -(1-(5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 11.3 (br, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.30 - 7.32 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.71 (br, 4H), 3.82 (s, 5H), 2.83 (br, 2H), 2.58 (br, 2H), 2.47 (br, 2H)	491.9
46	<i>N</i> -(1-(2-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 11.1 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (br, 2H), 3.39 - 3.59 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.63 (br, 2H), 2.40 (br, 2H), 1.66 (br, 2H), 1.51 (br, 4H)	520.0
47	<i>N</i> -(1-(5-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 11.1 (br, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64 - 6.67 (m, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.63 (br, 4H), 3.24 - 3.31 (m, 9H), 2.78 (br, 2H), 2.53 (br, 2H), 2.44 (br, 2H), 1.95 - 2.06 (m, 4H)	527.0
48	<i>N</i> -(1-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 11.6 (br, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.61 - 6.65 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (br, 2H), 3.38 - 3.51 (m, 4H), 3.23 - 3.30 (m, 7H), 2.64 (br, 2H), 2.38 (br, 2H), 1.90 - 2.05 (m, 4H), 1.60 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.45 (br, 4H)	555.1

【 0 4 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 5】

49	2-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-1H-インドール-5-カルボン酸		δ 8.24 (s, 1H), 7.90 - 8.12 (m, 1H), 7.67 - 7.89 (m, 1H), 7.20 - 7.43 (m, 1H), 6.66 - 6.87 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.52 - 4.68 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.08 - 3.24 (m, 2H), 2.80 - 2.91 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.82 - 2.07 (m, 6H), 1.52 - 1.68 (m, 2H)	487.2 [M+Na] ⁺
50	N-(1-((3aR,5r,6aS)-5-(メチル(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (br, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.68 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.99 (br, 2H), 3.60 (br, 4H), 3.23 - 3.32 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 2.86 (br, 2H), 2.14 (br, 3H), 1.85 - 2.06 (m, 8H)	555.1
51	N-(1-((3aR,5r,6aS)-5-((5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 6.86 (br, 1H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.01 (br, 2H), 3.63 - 3.88 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.87 (br, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (br, 4H)	520.1
52	N-(1-(4-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.06 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 2H), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (br, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (br, 4H)	488.1

【 0 4 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 6】

53	<i>N</i> -(1-(1-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.21 (m, 2H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.61 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.04 - 3.13 (m, 5H), 2.85 (s, 2H), 1.87 - 2.01 (m, 6H), 1.59 (br, 2H)	542.0
54	<i>N</i> -(1-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.08 - 7.97 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.97 - 3.72 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.69 - 2.46 (m, 4H), 2.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H)	420.0
55	<i>N</i> -(1-(4-((1H-インドール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 6.44 - 6.23 (m, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.64 - 2.48 (m, 4H), 2.03 (s, 1H)	403.1
56	<i>N</i> -(1-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.78 - 2.62 (m, 4H), 2.02 (s, 1H)	421.0
57	<i>N</i> -(1-(4-((3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (s, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H)	434.1

【 0 4 1 0 】

10

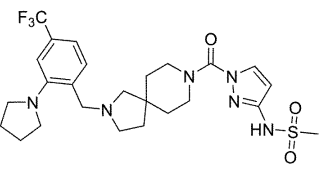
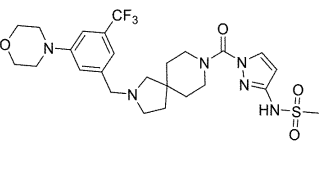
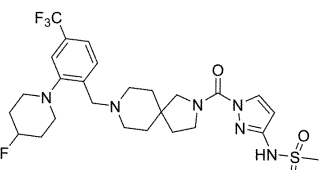
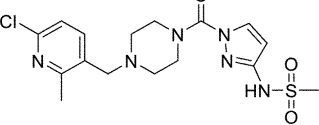
20

30

40

50

【表 7】

58	<i>N</i> -(1-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.09 (br, 2H), 6.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.79 (m, 6H), 3.22 - 3.24 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.68 (br, 2H), 2.50 (br, 2H), 1.93 - 2.01 (m, 4H), 1.90 (br, 6H)	555.1
59	<i>N</i> -(1-(2-(3-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 3H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.88 (m, 4H), 3.61 - 3.78 (m, 6H), 3.19 - 3.22 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.66 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 1.69 (br, 6H)	571.1
60	<i>N</i> -(1-(8-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.30 - 7.32 (m, 2H), 6.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.72 - 7.90 (m, 1H), 3.74 - 3.99 (m, 3H), 3.57 (br, 3H), 3.11 - 3.15 (m, 5H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 2.40 - 2.53 (m, 4H), 1.99 - 2.14 (m, 4H), 1.82 - 1.84 (m, 2H), 1.62 (br, 4H)	587.4
61	<i>N</i> -(1-(4-((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.82 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (t, J = 5.0 Hz, 4H)	413.1

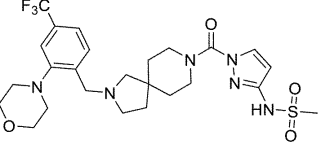
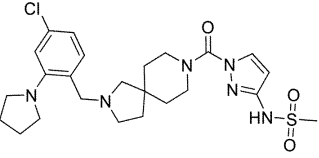
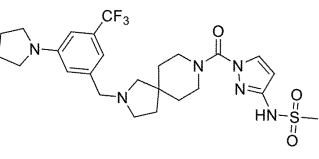
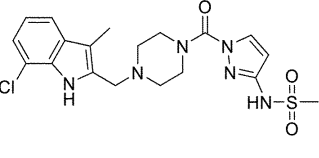
【 0 4 1 1 】

30

40

50

【表 8】

62	<i>N</i> -(1-(2-(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.01 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.56 - 7.61 (m, 1 <i>H</i>), 7.29 - 7.34 (m, 2 <i>H</i>), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.60 - 3.88 (m, 10 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 3.01 (br, 4 <i>H</i>), 2.67 (br, 2 <i>H</i>), 2.48 (br, 2 <i>H</i>), 1.68 (br, 6 <i>H</i>)	571.1
63	<i>N</i> -(1-(2-(4-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.30 - 7.32 (m, 1 <i>H</i>), 6.80 - 6.84 (m, 2 <i>H</i>), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.60 - 3.79 (m, 6 <i>H</i>), 3.20 - 3.24 (m, 4 <i>H</i>), 3.15 (s, 3 <i>H</i>), 2.66 (br, 2 <i>H</i>), 2.45 (br, 2 <i>H</i>), 1.90 - 1.96 (m, 4 <i>H</i>), 1.68 (br, 6 <i>H</i>)	521.1
64	<i>N</i> -(1-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 <i>H</i>), 6.84 (s, 1 <i>H</i>), 6.63 - 6.68 (m, 2 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1 <i>H</i>), 3.60 - 3.78 (m, 6 <i>H</i>), 3.28 - 3.35 (m, 4 <i>H</i>), 3.10 (s, 3 <i>H</i>), 2.69 (br, 2 <i>H</i>), 2.46 (br, 2 <i>H</i>), 2.00 - 2.06 (m, 4 <i>H</i>), 1.66 - 1.74 (m, 6 <i>H</i>)	555.1
65	<i>N</i> -(1-(4-((7-クロロ-3-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.56 (s, 1 <i>H</i>), 8.04 (s, 1 <i>H</i>), 7.47 - 7.37 (m, 1 <i>H</i>), 7.20 - 7.13 (m, 1 <i>H</i>), 7.08 - 6.99 (m, 1 <i>H</i>), 6.37 - 6.28 (m, 1 <i>H</i>), 4.39 (s, 1 <i>H</i>), 3.92 - 3.79 (m, 4 <i>H</i>), 3.69 (s, 2 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.68 - 2.48 (m, 4 <i>H</i>), 2.26 (s, 3 <i>H</i>)	451.1

10

20

30

【 0 4 1 2 】

40

50

【表 9】

66	<i>N</i> -(1-(4-((5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 7.85 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.17 – 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H)	454.0
67	<i>N</i> -(1-(4-((4-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 7.95 (s, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.29 – 6.12 (m, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H)	454.1
68	<i>N</i> -(1-(2-(3-クロロ-5-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		(メタノール- d_4) δ 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 – 6.54 (m, 2H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.87 (m, 6H), 3.26 – 3.37 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.90 – 2.94 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.01 – 2.08 (m, 4H), 1.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67 – 1.75 (m, 4H)	521.2
69	<i>N</i> -(1-(4-(4-エチニルベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.47 (m, 2H), 7.27 – 7.30 (m, 2H), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.54 (br, 2H), 2.99 – 3.12 (m, 4H), 2.52 (br, 4H)	387.9
70	<i>N</i> -(1-(4-((3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.33 – 7.17 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.12 – 3.73 (m, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.55 – 2.42 (m, 4H)	454.0

【 0 4 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 10】

71	<i>N</i> -(1-(4-((2-(ピロリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.06 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.54 - 7.56 (m, 1 <i>H</i>), 7.17 (br, 1 <i>H</i>), 6.91 - 6.93 (m, 1 <i>H</i>), 6.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.84 (br, 4 <i>H</i>), 3.68 - 3.71 (m, 4 <i>H</i>), 3.58 (s, 2 <i>H</i>), 3.16 (s, 3 <i>H</i>) 2.52 - 2.54 (m, 4 <i>H</i>), 1.93 - 2.03 (m, 4 <i>H</i>)	502.4
72	<i>N</i> -(1-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 7.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.50 (s, 1 <i>H</i>), 7.34 - 7.36 (m, 1 <i>H</i>), 6.90 - 6.93 (m, 1 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.61 - 3.76 (m, 6 <i>H</i>), 3.30 - 3.34 (m, 4 <i>H</i>), 3.10 (s, 3 <i>H</i>), 2.70 - 2.74 (m, 2 <i>H</i>), 2.50 (br, 2 <i>H</i>), 1.90 - 1.99 (m, 4 <i>H</i>), 1.62 - 1.76 (m, 6 <i>H</i>)	555.5
73	<i>N</i> -(1-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.51 - 7.53 (m, 1 <i>H</i>), 6.97 - 7.12 (m, 1 <i>H</i>), 6.77 - 6.79 (m, 1 <i>H</i>), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.67 - 3.91 (m, 6 <i>H</i>), 3.36 (br, 5 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.54 - 2.98 (m, 3 <i>H</i>), 2.09 - 2.14 (m, 5 <i>H</i>), 1.73 - 1.97 (m, 5 <i>H</i>)	555.1
74	<i>N</i> -(1-(2-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.61 (br, 1 <i>H</i>), 7.12 - 7.22 (m, 1 <i>H</i>), 7.06 (s, 1 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.91 - 3.94 (m, 2 <i>H</i>), 3.61 - 3.83 (m, 10 <i>H</i>), 3.20 (s, 3 <i>H</i>), 2.76 - 2.97 (m, 2 <i>H</i>), 2.55 - 2.70 (m, 2 <i>H</i>), 1.94 - 2.07 (m, 4 <i>H</i>), 1.70 - 1.90 (m, 6 <i>H</i>)	597.1

【0414】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

75	N-(1-(4-メチル-4-(メチル(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.83 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.99 - 4.03 (m, 2H), 3.68 - 3.75 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 7H), 2.09 (s, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 6H), 1.56 - 1.63 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)	565.2 [M+Na] ⁺
76	4-((2-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタン酸		(メタノール-d ₄) δ 8.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.15 (m, 1H), 6.79 - 6.84 (m, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.96 - 2.02 (m, 2H)	497.1
77	3-((2-((4-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)プロパン酸		(メタノール-d ₄) δ 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.87 (m, 2H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 - 2.49 (m, 4H)	519.0
78	4-((2-((5-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタン酸		(メタノール-d ₄) δ 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.18 (m, 1H), 6.81 - 6.85 (m, 2H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (br, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.12 - 3.17 (m, 5H), 3.00 (br, 2H), 2.68 - 2.71 (m, 2H), 2.58 - 2.63 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.88 (m, 2H)	559.0

【0 4 1 5】

10

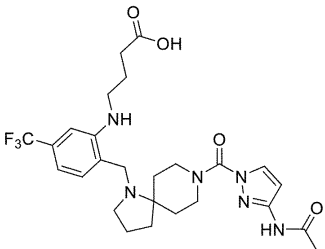
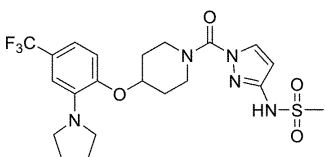
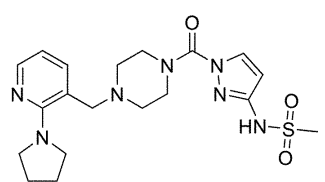
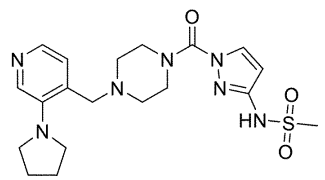
20

30

40

50

【表 1 2】

79	4-((2-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ブタン酸		(メタノール-d ₄) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 6.79 - 6.86 (m, 3H), 4.60 - 4.64 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.11 - 3.22 (m, 4H), 2.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 2.12 (m, 6H), 1.82 - 2.02 (m, 2H), 1.55 - 1.60 (m, 2H)	551.0
80	N-(1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (br, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 6.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 2H), 3.79 - 3.81 (m, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.07 - 2.14 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 6H)	502.2
81	N-(1-(4-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.02 - 8.10 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 6.58 - 6.62 (m, 1H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.81 (br, 4H), 3.55 - 3.61 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.50 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.90 - 1.96 (m, 4H)	434.4
82	N-(1-(4-((3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.91 (br, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.56 (br, 4H), 1.96 - 2.02 (m, 4H)	434.4

【0 4 1 6】

10

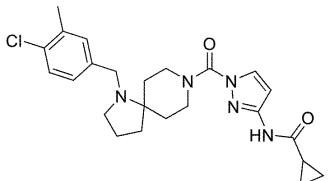
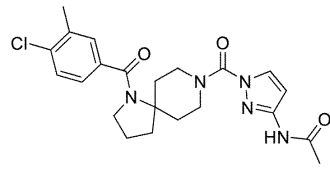
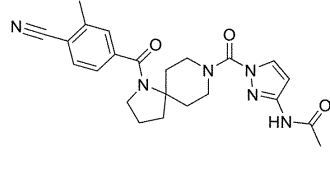
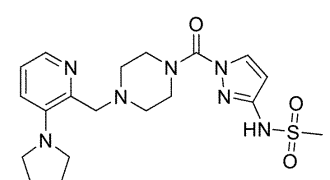
20

30

40

50

【表 1 3】

83	<i>N</i> -(1-(1-(4-クロロ-3-メチルベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド		δ 8.07 (br, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.62 (m, 2H), 3.56 (br, 2H), 3.01 - 3.10 (m, 2H), 3.56 (br, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.83 - 1.88 (m, 6H), 1.53 - 1.61 (m, 3H), 1.08 - 1.14 (m, 2H), 0.87 - 0.92 (m, 2H)	456.1
84	<i>N</i> -(1-(1-(4-クロロ-3-メチルベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.22 (br, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.57 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 3.02 - 3.10 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.46 - 1.50 (m, 2H)	444.0
85	<i>N</i> -(1-(1-(4-シアノ-3-メチルベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.60 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 - 2.12 (m, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 2H), 1.48 - 1.52 (m, 2H)	435.1
86	<i>N</i> -(1-(4-((3-(ピリジン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタン)スルホンアミド		δ 8.09 - 8.10 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (br, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.93 - 2.01 (m, 4H)	434.2

【 0 4 1 7 】

10

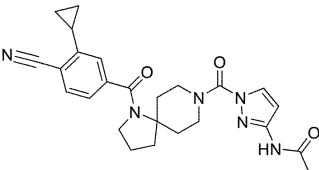
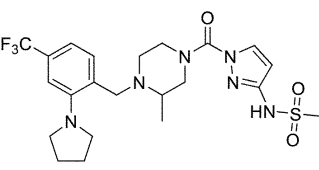
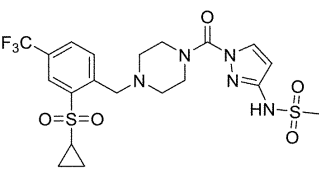
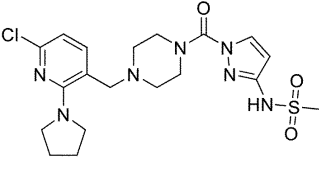
20

30

40

50

【表 1 4】

87	<i>N</i> -(1-(1-(4-シアノ-3-シクロプロピルベンゾイル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.15 (br, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.59 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.25 (m, 2H), 3.02 - 3.06 (m, 2H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.84 (m, 1H), 1.48 - 1.52 (m, 2H), 1.15 - 1.21 (m, 2H), 0.80 - 0.85 (m, 2H)	461.2
88	<i>N</i> -(1-(3-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.67 (m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 3H), 6.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.94 - 4.16 (m, 3H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 4H), 3.12 - 3.21 (m, 5H), 2.70 (br, 2H), 2.27 (br, 1H), 1.89 - 2.01 (m, 4H), 1.14 - 1.15 (m, 3H)	515.0
89	<i>N</i> -(1-(4-(2-(シクロプロピルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 2H), 7.02 (br, 1H), 6.33 (br, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.83 (br, 4H), 3.23 (br, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.66 (br, 4H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 1.02 - 1.07 (m, 2H)	536.4
90	<i>N</i> -(1-(4-((6-クロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.82 (br, 4H), 3.64 (br, 4H), 3.50 (br, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.50 (br, 4H), 1.90 - 1.94 (m, 4H)	468.0

【 0 4 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

91	<i>N</i> -(1-(4-メチル-4-(メチル((2-(ピロリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.02 - 8.05 (m, 2H), 7.08 - 7.09 (m, 1H), 7.02 (br, 1H), 6.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.99 - 4.02 (m, 2H), 3.69 - 3.74 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (br, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 - 2.05 (m, 6H), 1.63 - 1.65 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)	544.5
92	<i>N</i> -(1-(4-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 - 8.09 (m, 1H), 7.05 - 7.20 (m, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 1H), 6.35 - 6.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.85 - 4.10 (m, 8H), 3.60 - 3.73 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.87 - 2.21 (m, 8H)	544.0
93	<i>N</i> -(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i>)-2-(3-(メチルスルホンアミド)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-カルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロール-5-イル)グリシン		(メタノール- d_4) δ 8.11 - 8.14 (m, 2H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.98 - 4.18 (m, 4H), 3.55 - 3.88 (m, 3H), 3.42 - 3.51 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.88 (br, 2H), 1.91 - 2.05 (m, 4H)	564.1

【 0 4 1 9 】

10

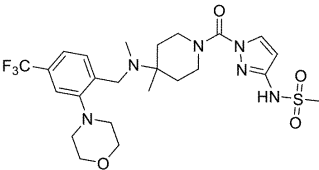
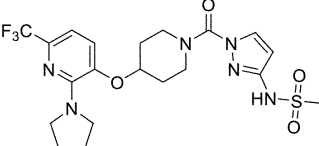
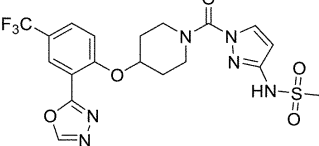
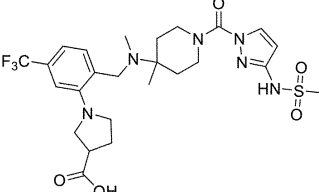
20

30

40

50

【表 1 6】

94	<i>N</i> -(1-(4-メチル-4-(メチル(2-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.80 (m, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.01 (br, 1H), 6.32 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 6H), 3.65 - 3.77 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.88 - 2.91 (m, 4H), 2.01 - 2.12 (m, 3H), 1.97 - 2.01 (m, 2H), 1.62 - 1.65 (m, 2H), 1.11 (br, 3H)	559.6
95	<i>N</i> -(1-(4-((2-(ピロリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 - 8.08 (m, 1H), 7.10 - 7.30 (m, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 3.78 - 4.13 (m, 4H), 3.61 - 3.76 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.02 - 2.17 (m, 2H), 1.85 - 2.01 (m, 6H)	503.1
96	<i>N</i> -(1-(4-(2-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.65 (s, 1H), 8.25 - 8.30 (m, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 6.30 - 6.34 (m, 1H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 4.05 - 4.25 (m, 2H), 3.80 - 3.95 (m, 2H), 3.05 - 3.35 (s, 3H), 1.88 - 2.35 (m, 4H)	523.1 [M+Na] ⁺
97	1-(2-((メチル(4-メチル-1-(3-(メチルスルホンアミド)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-カルボン酸		(メタノール- d_4) δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 6.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 4H), 3.74 (br, 2H), 3.45 - 3.47 (m, 1H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.14 (m, 5H), 2.26 - 2.29 (m, 5H), 2.10 (br, 2H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)	587.2

【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

98	<i>N</i> -(1-(4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.02 - 8.05 (m, 3H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 6.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.76 - 4.77 (m, 1H), 3.87 - 3.91 (m, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 2H)	499.1
99	(2-((1-(3-(メチルスルホンアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)グリシン		δ 8.05 - 8.08 (m, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 6.68 - 6.72 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.80 - 4.86 (m, 1H), 3.71 - 4.11 (m, 6H), 3.11 (s, 3H), 1.86 - 2.18 (m, 4H)	506.2
100	<i>N</i> -(1-(4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(ジメチルスルホキシド- d_6) δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.90 (br, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 3H), 3.69 - 3.73 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 4H), 1.76 - 1.81 (m, 2H)	516.2
101	<i>N</i> -(1-(4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.75 (br, 1H), 3.92 - 3.97 (m, 2H), 3.76 - 3.83 (m, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.85 - 2.08 (m, 8H)	552.1 [M+Na] ⁺

【 0 4 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 19】

106	4-(2-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)ブタン酸		(メタノール-d ₄) δ 8.03 - 8.04 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.93 - 4.08 (m, 2H), 3.76 (br, 4H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 2.77 - 2.78 (m, 4H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 2.12 (br, 5H)	464.4
107	N-(1-(4-((5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.35 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 4H)	421.2
108	(2-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5-クロロフェニル)グリシン		(メタノール-d ₄) δ 8.09 (s, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 1H), 6.48 - 6.68 (m, 2H), 3.82 - 4.01 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 2.52 (bs, 4H), 2.11 (s, 3H)	457.3 [M+Na] ⁺
109	N-(1-(4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.87 (m, 3H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.95 (m, 1H), 4.65 - 4.72 (m, 1H), 3.93 (br, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.83 - 2.89 (m, 2H), 1.90 - 2.18 (m, 8H)	556.3 [M+Na] ⁺

【 0 4 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 20】

110	<i>N</i> -(1-(4-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.07 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.15 (s, 1 <i>H</i>), 6.53 (s, 1 <i>H</i>), 6.46 - 6.49 (m, 1 <i>H</i>), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>) 4.82 - 4.85 (m, 1 <i>H</i>), 4.65 - 4.69 (m, 1 <i>H</i>), 3.89 - 3.97 (m, 4 <i>H</i>), 3.17 (s, 3 <i>H</i>), 2.05 - 2.17 (m, 2 <i>H</i>), 1.82 - 2.01 (m, 8 <i>H</i>), 1.64 - 1.70 (m, 2 <i>H</i>)	539.2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺
111	<i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(シクロペンチルオキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.29 (s, 1 <i>H</i>), 6.94 - 6.96 (m, 2 <i>H</i>), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.82 - 4.83 (m, 1 <i>H</i>), 3.84 (br, 4 <i>H</i>), 3.50 (br, 2 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.52 (br, 4 <i>H</i>), 1.80 - 1.89 (m, 6 <i>H</i>), 1.63 - 1.65 (m, 2 <i>H</i>)	482.2
112	<i>N</i> -(1-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.79 (br, 1 <i>H</i>), 7.40 - 7.57 (m, 4 <i>H</i>), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.00 - 4.03 (m, 2 <i>H</i>), 3.76 - 3.80 (m, 2 <i>H</i>), 3.65 (s, 2 <i>H</i>), 2.88 (br, 2 <i>H</i>), 2.52 - 2.67 (m, 4 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	422.2
113	<i>N</i> -(1-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.90 (br, 1 <i>H</i>), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.19 - 7.25 (m, 2 <i>H</i>), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.02 - 4.04 (m, 2 <i>H</i>), 3.75 - 3.78 (m, 2 <i>H</i>), 3.61 (s, 2 <i>H</i>), 2.87 (br, 2 <i>H</i>), 2.52 - 2.64 (m, 4 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	438.4

【0424】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

114	<i>N</i> -(1-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.16 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.49 - 7.56 (m, 3 <i>H</i>), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1 <i>H</i>), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.04 (br, 2 <i>H</i>), 3.75 - 3.79 (m, 2 <i>H</i>), 3.65 (s, 2 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.90 (br, 2 <i>H</i>), 2.54 - 2.66 (m, 4 <i>H</i>)	458.2
115	<i>N</i> -(1-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.15 - 8.16 (m, 1 <i>H</i>), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.18 - 7.24 (m, 2 <i>H</i>), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 6.28 - 6.29 (m, 1 <i>H</i>), 4.03 (br, 2 <i>H</i>), 3.75 - 3.79 (m, 2 <i>H</i>), 3.62 (s, 2 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.89 (br, 2 <i>H</i>), 2.53 - 2.66 (m, 4 <i>H</i>)	474.1
116	<i>N</i> -(1-(4-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.62 (s, 1 <i>H</i>), 8.05 - 8.07 (m, 2 <i>H</i>), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.43 (br, 1 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 3.87 (br, 4 <i>H</i>), 3.68 (s, 2 <i>H</i>), 3.16 (s, 3 <i>H</i>), 2.58 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4 <i>H</i>)	522.2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺
117	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.27 - 7.28 (m, 1 <i>H</i>), 6.91 (br, 1 <i>H</i>), 6.79 - 6.81 (m, 1 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 5.26 - 5.42 (m, 1 <i>H</i>), 3.87 - 4.06 (m, 5 <i>H</i>), 3.64 - 3.70 (m, 1 <i>H</i>), 3.45 - 3.55 (m, 3 <i>H</i>), 3.32 - 3.37 (m, 1 <i>H</i>), 3.14 (s, 3 <i>H</i>), 2.56 (br, 4 <i>H</i>), 2.10 - 2.32 (m, 2 <i>H</i>)	485.4

【 0 4 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

118	4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-(3-アセトアミド-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-カルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.83 (br, 2H), 4.72 - 4.98 (m, 2H), 4.25 - 4.34 (m, 1H), 3.95 - 4.17 (m, 2H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 2.20 - 2.27 (m, 4H), 1.97 - 2.05 (m, 1H)	458.4
119	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.42 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 4H), 3.31 - 3.74 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.54 (br, 4H), 2.05 - 2.33 (m, 2H)	519.2
120	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.03 (br, 1H), 6.89 - 6.91 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.42 (m, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 4H), 3.31 - 3.74 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.56 (br, 4H), 2.05 - 2.33 (m, 2H)	519.5
121	<i>N</i> -(1-(5-(4-(ピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.67 (m, 1H), 4.11 (br, 2H), 3.72 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.29 - 3.33 (m, 4H), 2.87 (br, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.01 - 2.07 (m, 4H)	491.5

【0 4 2 6】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

122	(R)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 6.89 (br, 1H), 6.76 - 6.80 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.41 (m, 1H), 4.01 - 4.07 (m, 1H), 3.70 - 3.95 (m, 4H), 3.61 - 3.68 (m, 1H), 3.42 - 3.55 (m, 3H), 3.30 - 3.36 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.54 (br, 4H), 2.01 - 2.31 (m, 2H)	485.4
123	4-((4-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		(メタノール-d ₄) δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.57 - 2.59 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)	439.4
124	4-((5-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		(メタノール-d ₄) δ 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.94 - 2.95 (m, 2H), 2.69 - 2.71 (m, 2H), 2.55 - 2.57 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	465.5
125	4-((8-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		(メタノール-d ₄) δ 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.84 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 4H), 2.67 - 2.71 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.76 - 1.80 (m, 2H), 1.68 - 1.73 (m, 4H)	493.5

【0 4 2 7】

10

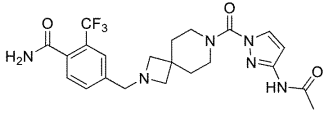
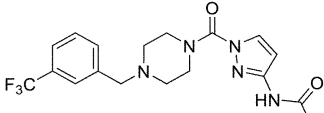
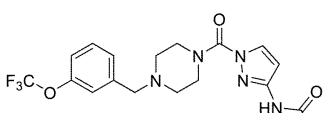
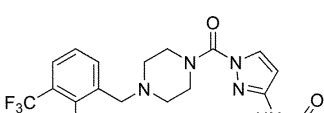
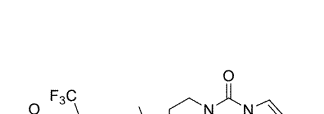
20

30

40

50

【表 2 4】

126	4-((7-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		(メタノール-d ₄) δ 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H) 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.81 (m, 6H), 3.20 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.89 - 1.92 (m, 4H)	479.5
127	N-(1-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (br, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.51 - 2.54 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)	396.5
128	N-(1-(4-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.24 (m, 1H), 7.11 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.51 - 2.54 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)	412.5
129	N-(1-(4-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.82 (br, 4H), 3.55 (br, 2H), 2.49 - 2.53 (m, 7H), 2.18 (s, 3H)	410.5
130	4-(((1-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド		(メタノール-d ₄) δ 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.11 - 2.12 (m, 6H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)	481.5

【0 4 2 8】

10

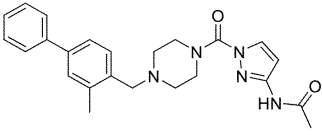
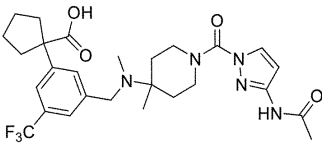
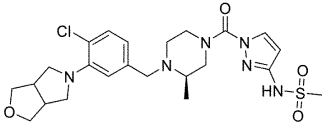
20

30

40

50

【表 2 5】

131	<i>N</i> -(1-(4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.74 (br, 1 <i>H</i>), 7.57 - 7.60 (m, 2 <i>H</i>), 7.41 - 7.46 (m, 3 <i>H</i>), 7.26 - 7.38 (m, 3 <i>H</i>), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.84 (br, 4 <i>H</i>), 3.57 (br, 2 <i>H</i>), 2.58 (br, 4 <i>H</i>), 2.44 (s, 3 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	418.5
132	1-(3-(((1-(3-アセトアミド-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-カルボニル)-4-メチルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸		(メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.71 (s, 1 <i>H</i>), 7.56 (s, 1 <i>H</i>), 7.52 (s, 1 <i>H</i>), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.83 - 3.92 (m, 4 <i>H</i>), 3.78 (s, 2 <i>H</i>), 2.66 - 2.70 (m, 2 <i>H</i>), 2.20 (s, 3 <i>H</i>), 2.12 (s, 3 <i>H</i>), 2.02 - 2.07 (m, 2 <i>H</i>), 1.83 - 1.89 (m, 2 <i>H</i>), 1.68 - 1.76 (m, 6 <i>H</i>), 1.18 (s, 3 <i>H</i>)	572.2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺
133	<i>N</i> -(1-((3 <i>R</i>)-4-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.12 - 7.29 (m, 1 <i>H</i>), 7.03 (br, 1 <i>H</i>), 6.90 - 6.95 (m, 2 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 4.17 (br, 2 <i>H</i>), 3.96 - 4.02 (m, 3 <i>H</i>), 3.68 - 3.71 (m, 2 <i>H</i>), 3.42 (br, 1 <i>H</i>), 3.31 - 3.35 (m, 2 <i>H</i>), 3.15 - 3.20 (m, 7 <i>H</i>), 2.98 - 3.03 (m, 2 <i>H</i>), 2.74 - 2.77 (m, 1 <i>H</i>), 2.61 (br, 1 <i>H</i>), 2.21 - 2.25 (m, 1 <i>H</i>), 1.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3 <i>H</i>)	523.5

【 0 4 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

134	<i>N</i> -(1-((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-フルオロ-4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.07 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (br, 1H), 6.88 - 6.95 (m, 1H), 6.70 - 6.81 (m, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.86 - 5.05 (m, 1H), 4.60 - 4.86 (m, 2H), 4.30 - 4.50 (m, 1H), 3.87 - 4.16 (m, 2H), 3.62 - 3.79 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.00 - 3.13 (m, 2H), 2.77 - 2.90 (m, 2H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 1.89 - 2.15 (m, 5H)	551.9
135	<i>N</i> -(1-((2 <i>S</i>)-4-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピローール-5(3 <i>H</i>)-イル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.89 - 7.01 (m, 3H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.71 (br, 1H), 4.35 - 4.38 (m, 1H), 4.01 - 4.04 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 2H), 3.28 - 3.55 (m, 5H), 3.15 - 3.27 (m, 5H), 2.88 - 2.99 (m, 3H), 2.70 (br, 1H), 2.25 (br, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H)	523.5
136	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (br, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.90 - 4.94 (m, 1H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 4.31 - 4.36 (m, 1H), 3.32 - 3.56 (m, 3H), 3.12 - 3.17 (m, 5H), 2.98 - 3.04 (m, 2H), 2.83 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.66 (m, 1H), 2.05 - 2.25 (m, 6H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)	513.4

【 0 4 3 0 】

10

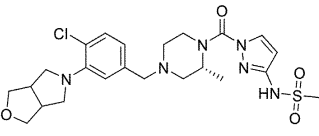
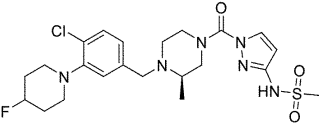
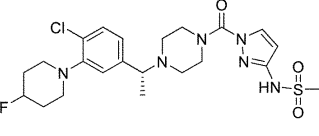
20

30

40

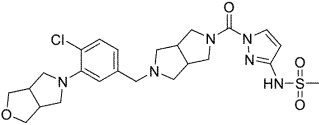
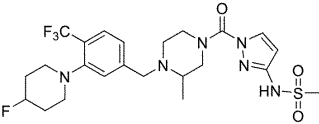
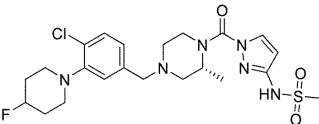
50

【表 2 7】

137	<i>N</i> -(1-((2 <i>R</i>)-4-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.30 (s, 1 <i>H</i>), 7.01 (s, 1 <i>H</i>), 6.91 - 6.92 (m, 1 <i>H</i>), 6.83 (br, 1 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 4.69 (br, 1 <i>H</i>), 4.34 - 4.37 (m, 1 <i>H</i>), 4.00 - 4.04 (m, 2 <i>H</i>), 3.68 - 3.71 (m, 2 <i>H</i>), 3.54 - 3.57 (m, 1 <i>H</i>), 3.39 - 3.50 (m, 1 <i>H</i>), 3.28 - 3.37 (m, 3 <i>H</i>), 3.14 - 3.26 (m, 5 <i>H</i>), 2.99 (br, 2 <i>H</i>), 2.86 - 2.88 (m, 1 <i>H</i>), 2.66 - 2.69 (m, 1 <i>H</i>), 2.22 - 2.27 (m, 2 <i>H</i>), 1.47 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3 <i>H</i>)	523.5	10
138	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 <i>H</i>), 6.92 - 7.02 (m, 3 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.75 - 4.94 (m, 1 <i>H</i>), 4.15 - 4.18 (m, 2 <i>H</i>), 3.94 - 3.98 (m, 1 <i>H</i>), 3.37 - 3.44 (m, 1 <i>H</i>), 3.13 - 3.25 (m, 7 <i>H</i>), 2.98 - 3.04 (m, 2 <i>H</i>), 2.72 - 2.75 (m, 1 <i>H</i>), 2.59 (br, 1 <i>H</i>), 2.01 - 2.25 (m, 5 <i>H</i>), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3 <i>H</i>)	513.0	20
139	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(1-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.97 - 8.09 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.27 - 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 7.08 - 7.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 <i>H</i>), 6.92 - 7.05 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 6.17 - 6.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.67 - 4.95 (m, 1 <i>H</i>), 3.70 - 3.90 (br, 4 <i>H</i>), 3.43 - 3.57 (m, 1 <i>H</i>), 3.05 - 3.23 (m, 5 <i>H</i>), 2.92 - 3.03 (m, 2 <i>H</i>), 2.58 - 2.72 (m, 2 <i>H</i>), 2.41 - 2.58 (m, 2 <i>H</i>), 1.89 - 2.20 (m, 4 <i>H</i>), 1.33 - 1.48 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 <i>H</i>)	512.9	30

【 0 4 3 1 】

【表 2 8】

140	<i>N</i> -(1-(5-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.25 (s, 1 <i>H</i>), 7.04 (br, 1 <i>H</i>), 6.84 - 6.88 (m, 1 <i>H</i>), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 4.11 (br, 2 <i>H</i>), 3.93 - 3.96 (m, 2 <i>H</i>), 3.71 - 3.74 (m, 4 <i>H</i>), 3.57 (br, 2 <i>H</i>), 3.41 (br, 2 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 2.82 - 3.07 (m, 6 <i>H</i>), 2.56 - 2.61 (m, 4 <i>H</i>)	535.5
141	<i>N</i> -(1-(4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (s, 1 <i>H</i>), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 7.33 (s, 1 <i>H</i>), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 6.99 (br, 1 <i>H</i>), 6.30 (s, 1 <i>H</i>), 4.68 - 5.00 (m, 1 <i>H</i>), 4.08 - 4.35 (m, 2 <i>H</i>), 4.02 (m, 1 <i>H</i>), 3.35 - 3.55 (m, 1 <i>H</i>), 3.19 - 3.34 (m, 2 <i>H</i>), 3.14 (s, 3 <i>H</i>), 3.00 - 3.12 (m, 2 <i>H</i>), 2.78 - 2.93 (m, 2 <i>H</i>), 2.68 - 2.78 (m, 1 <i>H</i>), 2.62 (m, 1 <i>H</i>), 2.16 - 2.35 (m, 1 <i>H</i>), 1.90 - 2.16 (m, 4 <i>H</i>), 1.08 - 1.27 (m, 3 <i>H</i>)	547.0
142	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.09 (s, 1 <i>H</i>), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 <i>H</i>), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.76 - 4.96 (m, 1 <i>H</i>), 4.70 (br, 1 <i>H</i>), 4.34 - 4.38 (m, 1 <i>H</i>), 3.35 - 3.59 (m, 3 <i>H</i>), 3.16 - 3.21 (m, 5 <i>H</i>), 2.98 - 3.08 (m, 2 <i>H</i>), 2.85 - 2.89 (m, 1 <i>H</i>), 2.65 - 2.68 (m, 1 <i>H</i>), 2.02 - 2.27 (m, 6 <i>H</i>), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 <i>H</i>)	513.4

【 0 4 3 2 】

10

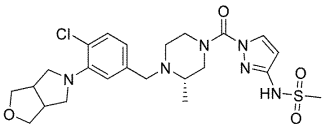
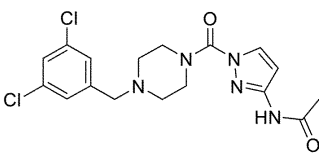
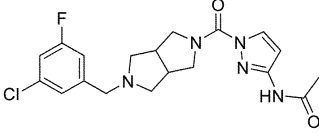
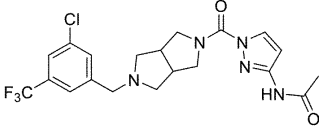
20

30

40

50

【表 2 9】

143	<i>N</i> -(1-((3 <i>S</i>)-4-(4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.26 - 7.28 (m, 1 <i>H</i>), 7.06 (br, 1 <i>H</i>), 6.87 - 6.94 (m, 2 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.15 (br, 2 <i>H</i>), 3.96 - 3.99 (m, 3 <i>H</i>), 3.65 - 3.69 (m, 2 <i>H</i>), 3.42 (br, 1 <i>H</i>), 3.14 - 3.36 (m, 9 <i>H</i>), 2.96 (br, 2 <i>H</i>), 2.74 (br, 1 <i>H</i>), 2.61 (br, 1 <i>H</i>), 2.23 (br, 1 <i>H</i>), 1.19 (br, 3 <i>H</i>)	523.3
144	<i>N</i> -(1-(4-(3,5-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.68 - 7.73 (m, 1 <i>H</i>), 7.38 - 7.40 (m, 2 <i>H</i>), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 3.87 - 4.00 (m, 4 <i>H</i>), 3.39 - 3.64 (m, 2 <i>H</i>), 2.40 - 2.71 (m, 4 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	396.1
145	<i>N</i> -(1-(5-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.71 (br, 1 <i>H</i>), 7.10 (s, 1 <i>H</i>), 6.91 - 6.99 (m, 2 <i>H</i>), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.03 (br, 2 <i>H</i>), 3.77 - 3.81 (m, 2 <i>H</i>), 3.55 (s, 2 <i>H</i>), 2.88 (br, 2 <i>H</i>), 2.54 - 2.63 (m, 4 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	406.1
146	<i>N</i> -(1-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 7.71 (br, 1 <i>H</i>), 7.47 - 7.53 (m, 3 <i>H</i>), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 <i>H</i>), 4.02 (br, 2 <i>H</i>), 3.79 - 3.83 (m, 2 <i>H</i>), 3.64 (s, 2 <i>H</i>), 2.91 (br, 2 <i>H</i>), 2.65 (br, 2 <i>H</i>), 2.54 - 2.56 (m, 2 <i>H</i>), 2.18 (s, 3 <i>H</i>)	456.1

【 0 4 3 3 】

10

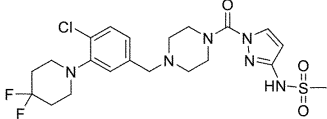
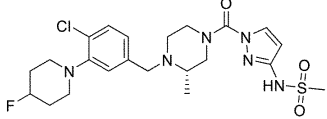
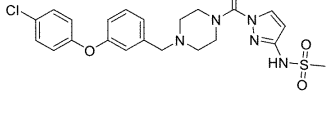
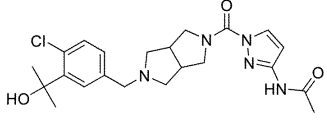
20

30

40

50

【表 3 0】

147	<i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- d_4) δ 7.87 - 8.02 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 6.15 - 6.21 (m, 1H), 3.77 - 3.95 (m, 4H), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 3.01 - 3.22 (m, 7H), 2.46 - 2.68 (m, 4H), 1.99 - 2.24 (m, 4H)	517.2
148	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 3H), 6.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.75 - 4.95 (m, 1H), 4.15 - 4.18 (m, 2H), 3.94 - 3.98 (m, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.13 - 3.25 (m, 7H), 2.98 - 3.04 (m, 2H), 2.71 - 2.75 (m, 1H), 2.57 - 2.61 (m, 1H), 1.99 - 2.24 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	535.2 [M+Na] ⁺
149	<i>N</i> -(1-(4-(3-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 3H), 6.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.51 - 2.54 (m, 4H)	490.2
150	<i>N</i> -(1-(5-(4-クロロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.94 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.86 - 2.92 (m, 3H), 2.59 - 2.62 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)	446.2

【 0 4 3 4 】

10

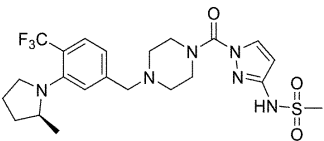
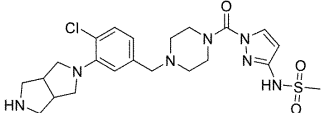
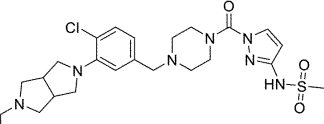
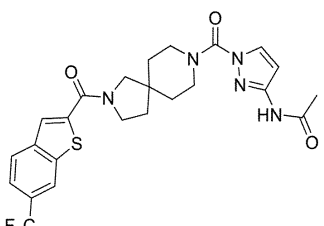
20

30

40

50

【表 3 1】

151	(S)-N-(1-(4-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール-d ₄) δ 7.96 - 8.09 (m, 1H), 7.26 - 7.61 (m, 2H), 7.05 - 7.16 (m, 1H), 6.12 - 6.26 (m, 1H), 3.44 - 3.97 (m, 8H), 3.08 - 3.17 (m, 3H), 2.81 - 2.96 (m, 1H), 2.46 - 2.64 (m, 4H), 2.07 - 2.25 (m, 1H), 1.75 - 2.02 (m, 2H), 1.48 - 1.65 (m, 1H), 0.94 - 1.05 (m, 3H)	515.0
152	N-(1-(4-(4-クロロ-3-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(ピリジン-d ₅) δ 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 - 6.98 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.94 (br, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.10 - 3.18 (m, 4H), 2.99 - 3.01 (m, 2H), 2.80 - 2.85 (m, 2H), 2.63 (br, 2H), 2.44 - 2.47 (m, 4H)	508.2
153	N-(1-(4-(4-クロロ-3-(5-エチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール-d ₄) δ 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 6.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (br, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.32 - 3.40 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.95 - 3.02 (m, 4H), 2.71 - 2.74 (m, 2H), 2.52 - 2.55 (m, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	546.3
154	N-(1-(2-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.16 (s, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 2H), 7.61 - 7.77 (m, 3H), 6.88 (br, 1H), 3.94 - 4.03 (m, 2H), 3.62 - 3.83 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 1.98 - 2.02 (m, 2H), 1.74 (br, 5H)	520.2

【 0 4 3 5 】

10

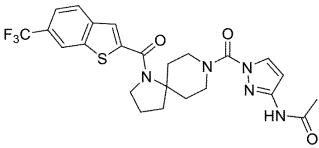
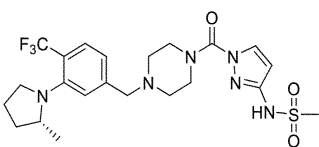
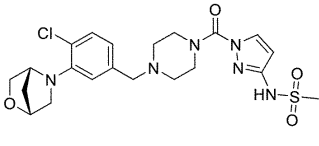
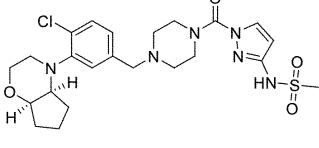
20

30

40

50

【表 3 2】

155	<i>N</i> -(1-(1-(6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.15 (s, 1H), 7.98 - 8.01 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.60 (m, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 - 2.15 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H)	520.2
156	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(4-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.93 - 8.21 (m, 1H), 7.28 - 7.71 (m, 2H), 6.98 - 7.21 (m, 1H), 6.12 - 6.38 (m, 1H), 3.25 - 4.08 (m, 11H), 2.81 - 2.99 (m, 1H), 2.46 - 2.64 (m, 4H), 1.41 - 2.25 (m, 4H), 0.88 - 1.12 (m, 3H)	515.0
157	<i>N</i> -(1-(4-(3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.72 - 6.91 (m, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.09 - 4.12 (m, 1H), 3.74 - 3.90 (m, 6H), 3.50 (br, 2H), 3.30 - 3.33 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.54 (br, 4H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.96 (m, 1H)	517.1 [M+Na] ⁺
158	<i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-((4 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)-ヘキサヒドロシクロペンタ[<i>b</i>][1,4]オキサジン-4(4 <i>aH</i>)-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 - 6.93 (m, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.04 (br, 1H), 3.90 - 3.93 (m, 1H), 3.78 - 3.89 (m, 6H), 3.44 - 3.50 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.72 - 2.76 (m, 1H), 2.49 - 2.52 (m, 4H), 1.74 - 1.94 (m, 4H), 1.50 - 1.57 (m, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 1H)	544.8 [M+Na] ⁺

【0 4 3 6】

10

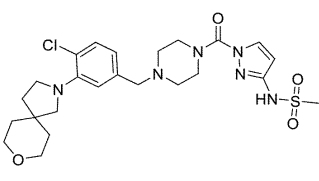
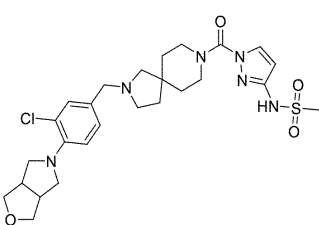
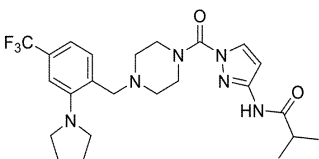
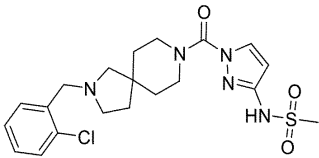
20

30

40

50

【表 3 3】

159	<i>N</i> -(1-(4-(4-クロロ-3-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.72 - 6.91 (m, 3H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (br, 3H), 3.64 - 3.78 (m, 5H), 3.50 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.55 (br, 4H), 1.86 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.74 (m, 4H)	537.3
160	<i>N</i> -(1-(2-(3-クロロ-4-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 - 7.17 (m, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.97 - 4.02 (m, 2H), 3.57 - 3.78 (m, 8H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 5H), 2.89 - 3.01 (m, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.47 (br, 2H), 1.69 - 1.73 (m, 6H)	563.3
161	<i>N</i> -(1-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)イソブチルアミド		δ 8.01 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.09 - 7.11 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.59 (br, 2H), 3.22 - 3.26 (m, 4H), 2.48 - 2.54 (m, 5H), 1.91 - 1.99 (m, 4H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)	515.4 [M+Na] ⁺
162	<i>N</i> -(1-(2-(2-クロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 - 8.01 (m, 1H), 7.46 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 6.31 - 6.32 (m, 1H), 3.62 - 3.80 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.65 - 1.74 (m, 6H)	452.2

【0 4 3 7】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

163	<i>N</i> -(1-(2-(3-クロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 - 8.01 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (br, 3H), 6.31 - 6.32 (m, 1H), 3.61 - 3.79 (m, 6H), 3.13 (s, 3H), 2.64 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 1.69 (br, 6H)	452.1
164	<i>N</i> -(1-(2-(4-クロロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 - 8.01 (m, 1H), 7.29 (br, 4H), 6.30 - 6.32 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 2.64 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 1.69 (br, 6H)	452.0
165	<i>N</i> -(1-(2-ベンジル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 7.99 - 8.00 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 5H), 6.30 - 6.31 (m, 1H), 3.61 - 3.78 (m, 6H), 3.12 (s, 3H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.48 (br, 2H), 1.64 - 1.75 (m, 6H)	418.1
166	<i>N</i> -(1-(5-(3-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.15 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 3H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (br, 2H), 3.87 - 3.93 (m, 6H), 3.63 (br, 2H), 3.30 - 3.33 (m, 4H), 2.92 (br, 2H), 2.60 (br, 4H), 2.21 (s, 3H)	507.2
167	<i>N</i> -(1-(5-(3-クロロ-5-モルホリノベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.15 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.82 (m, 3H), 4.03 (br, 2H), 3.84 - 3.90 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.15 - 3.18 (m, 4H), 3.89 (br, 2H), 2.63 (br, 2H), 2.54 - 2.56 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)	473.3

【 0 4 3 8 】

10

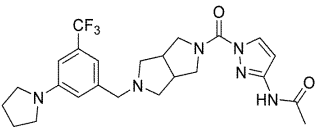
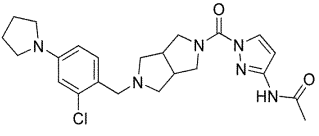
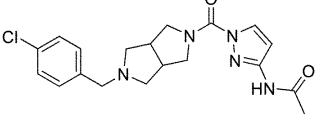
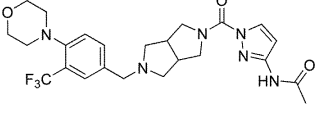
20

30

40

50

【表 3 5】

168	<i>N</i> -(1-(5-(3-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.15 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64 - 6.70 (m, 2H), 4.02 (br, 2H), 3.86 (br, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 2.91 (br, 2H), 2.66 (br, 2H), 2.57 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 - 2.06 (m, 4H)	491.3
169	<i>N</i> -(1-(5-(2-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41 - 6.45 (m, 1H), 4.04 (br, 2H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.27 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 2.89 (br, 2H), 2.75 (br, 2H), 2.59 - 2.61 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99 - 2.05 (m, 4H)	457.1
170	<i>N</i> -(1-(5-(4-クロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.13 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.02 (br, 2H), 3.78 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.88 (br, 2H), 2.64 (br, 2H), 2.46 - 2.58 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)	388.1
171	<i>N</i> -(1-(5-(4-モルホリノ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.16 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.05 (br, 2H), 3.84 - 3.86 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.92 - 2.94 (m, 6H), 2.65 (br, 2H), 2.54 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)	507.2

【0 4 3 9】

10

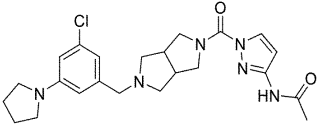
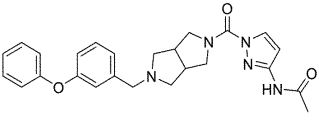
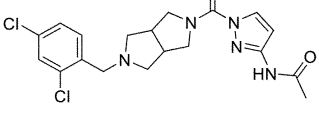
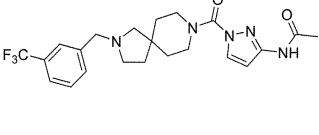
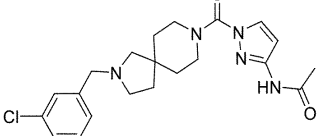
20

30

40

50

【表 3 6】

172	<i>N</i> -(1-(5-(3-クロロ-5-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (br, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.70 - 4.12 (m, 4H), 3.55 (br, 2H), 3.17 - 3.31 (m, 4H), 2.91 (br, 2H), 2.46 - 2.82 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.93 - 2.04 (m, 4H)	457.2
173	<i>N</i> -(1-(5-(3-フェノキシベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.04 - 7.14 (m, 2H), 6.96 - 7.04 (m, 3H), 6.84 - 6.95 (m, 2H), 4.02 (br, 2H), 3.49 - 3.88 (m, 4H), 2.45 - 3.02 (m, 6H), 2.18 (s, 3H)	446.2
174	<i>N</i> -(1-(5-(2,4-ジクロロベンジル)オクタヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.05 (br, 2H), 3.60 - 3.89 (m, 4H), 2.89 (br, 2H), 2.52 - 2.79 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)	422.0
175	<i>N</i> -(1-(2-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 7.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 6H), 2.65 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 6H)	450.2
176	<i>N</i> -(1-(2-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 7.98 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.14 (br, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 2.44 (br, 2H), 2.65 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)	434.2

【 0 4 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

177	N-(1-(4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.57 (m, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 5H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H)	537.3
178	N-(1-((2S)-2-メチル-4-(3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.69 (br, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	557.2
179	N-(1-((3S)-3-メチル-4-(3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (br, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.17 (br, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.44 (br, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.03 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.76 - 2.74 (m, 1H), 2.63 (br, 1H), 2.26 (br, 1H), 1.18 (br, 3H)	557.1

【 0 4 4 1 】

10

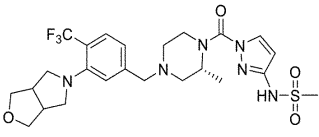
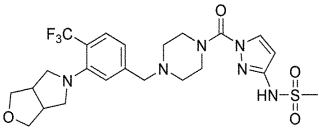
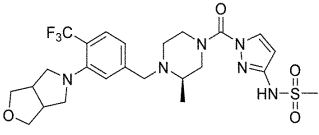
20

30

40

50

【表 3 8】

180	N-(1-((2 <i>R</i>)-2-メチル-4-(3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.29 (s, 1 <i>H</i>), 7.20 - 6.90 (m, 2 <i>H</i>), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 4.70 (br, 1 <i>H</i>), 4.39 - 4.36 (m, 1 <i>H</i>), 4.06 - 4.02 (m, 2 <i>H</i>), 3.65 - 3.57 (m, 3 <i>H</i>), 3.50 - 3.42 (m, 2 <i>H</i>), 3.20 - 3.14 (m, 5 <i>H</i>), 3.04 - 2.99 (m, 2 <i>H</i>), 2.93 - 2.88 (m, 3 <i>H</i>), 2.70 - 2.66 (m, 1 <i>H</i>), 2.32 - 2.20 (m, 2 <i>H</i>), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 <i>H</i>)	557.1
181	N-(1-(4-(3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 <i>H</i>), 7.24 (s, 1 <i>H</i>), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 4.04 - 4.00 (m, 2 <i>H</i>), 3.86 (br, 4 <i>H</i>), 3.62 - 3.57 (m, 4 <i>H</i>), 3.21 - 3.15 (m, 2 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 3.03 - 3.00 (m, 2 <i>H</i>), 2.93 (br, 2 <i>H</i>), 2.56 (br, 4 <i>H</i>)	543.2
182	N-(1-((3 <i>R</i>)-3-メチル-4-(3-(テトラヒドロ-1 <i>H</i> -フロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-5(3 <i>H</i>)-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 <i>H</i>), 7.10 - 7.04 (m, 2 <i>H</i>), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 4.18 (br, 2 <i>H</i>), 4.06 - 4.00 (m, 3 <i>H</i>), 3.61 - 3.58 (m, 2 <i>H</i>), 3.48 (br, 1 <i>H</i>), 3.35 - 3.19 (m, 4 <i>H</i>), 3.13 (s, 3 <i>H</i>), 3.04 - 3.02 (m, 2 <i>H</i>), 2.97 - 2.91 (m, 2 <i>H</i>), 2.78 - 2.68 (m, 2 <i>H</i>), 2.29 (br, 1 <i>H</i>), 1.21 (br, 3 <i>H</i>)	557.3

【 0 4 4 2 】

10

20

30

40

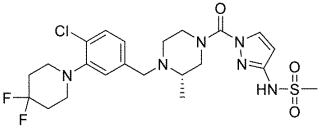
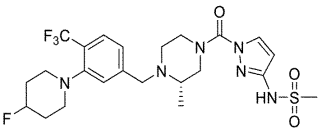
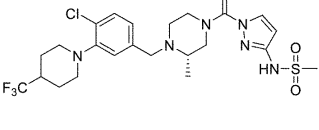
50

【表 3 9】

183	N-(1-(4-((4-クロロ-3-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 4H), 1.63 - 1.58 (m, 2H), 1.06 (s, 3H)	509.2	10
184	N-(1-(4-(((5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.30 - 2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.82 (br, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H)	508.0	20
185	(S)-N-(1-(3-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (br, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 5H), 2.89 - 2.70 (m, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 3H)	597.1	30

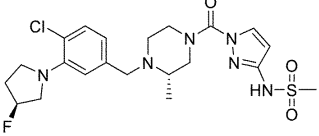
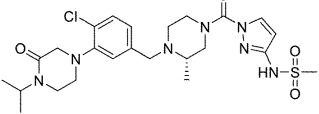
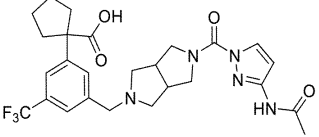
【 0 4 4 3 】

【表 4 0】

186	(S)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 7H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.01 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	531.1	10
187	(S)-N-(1-(4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (br, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 1H), 4.40 - 3.97 (m, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 2.55 - 1.80 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	547.1	20
188	(S)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.87 - 2.58 (m, 4H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.20 (d, J = 2.9 Hz, 3H)	563.1	30

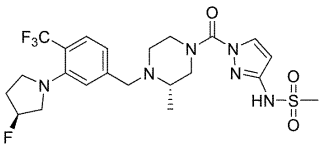
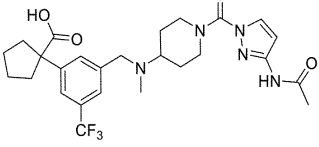
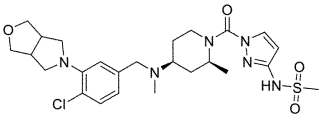
【 0 4 4 4 】

【表 4 1】

189	N-(1-((<i>S</i>)-4-(4-クロロ-3-((<i>S</i>)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.44 - 5.15 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H)	499.2	10
190	(<i>S</i>)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-イソプロピル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.31 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 5H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 9H)	552.2	20
191	1-(3-((5-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2(1H)-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.94 (br, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.95 (br, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 6H)	534.2	30

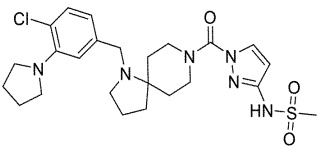
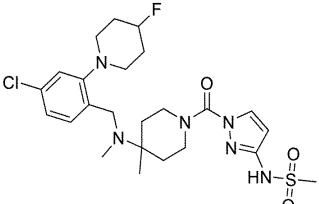
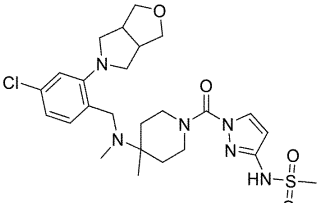
【 0 4 4 5 】

【表 4 2】

192	N-(1-((S)-4-(3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (br, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 4.35 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.83 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.35 - 2.05 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	533.3	10
193	1-(3-(((1-(3-アセトアミド-1H-ピラゾール-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロペンタン-1-カルボン酸		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 3H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 8H)	536.3	20
194	N-(1-((2S,4S)-4-((4-クロロ-3-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.76 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 4H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	551.2	30

【 0 4 4 6 】

【表 4 3】

195	N-(1-(1-(4-クロロ-3-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.51 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.21 - 3.08 (m, 5H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 8H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H)	521.2
196	N-(1-(4-((4-クロロ-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)	541.3
197	N-(1-(4-((4-クロロ-2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)	551.2

【 0 4 4 7 】

10

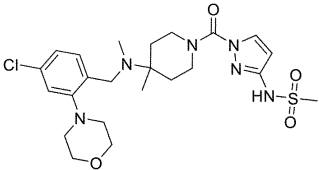
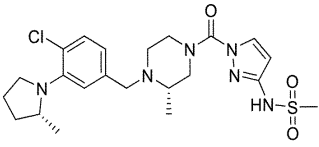
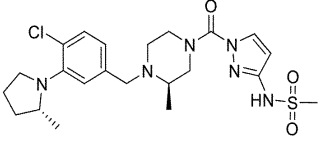
20

30

40

50

【表 4 4】

198	N-(1-(4-((4-クロロ-2-モルホリノベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)	525.2	10
199	N-(1-((<i>S</i>)-4-(4-クロロ-3-((<i>R</i>)-2-メチルピロリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 5H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	495.3	20
200	N-(1-((<i>R</i>)-4-(4-クロロ-3-((<i>R</i>)-2-メチルピロリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	495.3	30

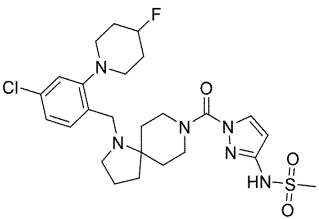
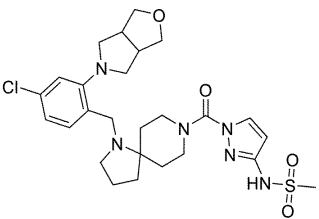
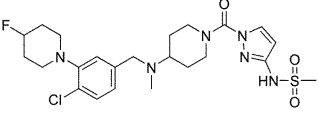
【 0 4 4 8 】

【表 4 5】

201	(R)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.15 - 8.02 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 4.40 - 4.09 (m, 2H), 4.03 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 7H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.27 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	531.2	10
202	(R)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81 - 2.55 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	563.3	20
203	N-(1-((R)-4-(4-クロロ-3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタン スルホンアミド		δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.25 (m, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.05 (m, 3H), 1.19 (d, J = 5.6 Hz, 3H)	499.2	30

【 0 4 4 9 】

【表 4 6】

204	N-(1-(1-(4-クロロ-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.70 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 5H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.14 - 1.90 (m, 8H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)	553.2
205	N-(1-(1-(4-クロロ-2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ベンジル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 7H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H)	563.3
206	N-(1-(4-((4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.90 - 4.70 (m, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 5H), 3.10 - 2.90 (m, 4H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 - 1.90 (m, 6H), 1.80 - 1.68 (m, 2H)	527.3

【 0 4 5 0 】

10

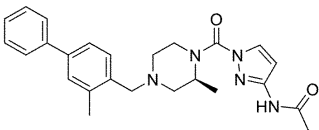
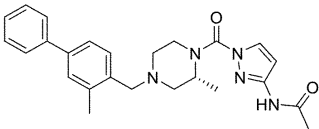
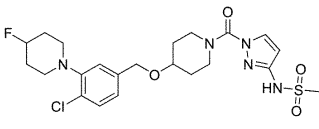
20

30

40

50

【表 4 7】

207	(S)-N-(1-(2-メチル-4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	432.3
208	(R)-N-(1-(2-メチル-4-((3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	432.2
209	N-(1-(4-((4-クロロ-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)オキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.74 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 4.08 (br, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 5H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 6H), 1.80 - 1.72 (m, 2H)	514.1

【 0 4 5 1 】

10

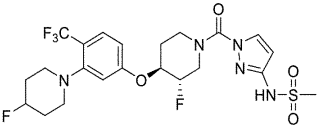
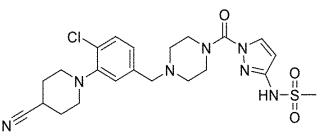
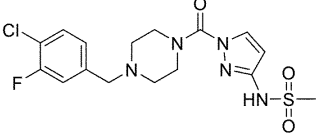
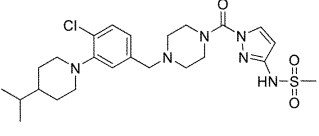
20

30

40

50

【表 4 8】

210	N-(1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-フルオロ-4-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 4H)	552.2
211	N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-シアノピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.01 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 4H), 2.18 - 2.00 (m, 4H)	506.2
212	N-(1-(4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 7.91 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.42 (s, 4H)	416.1
213	N-(1-(4-(4-クロロ-3-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 7.93 (s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 6H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.50 - 1.30 (m, 3H), 1.13 - 0.99 (m, 1H), 0.93 - 0.77 (m, 6H)	523.2

【 0 4 5 2】

10

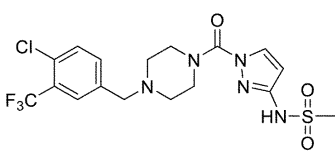
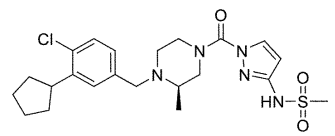
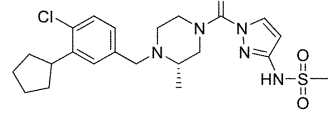
20

30

40

50

【表 4 9】

214	N-(1-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 4H)	466.1
215	(R)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-シクロペンチルベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.19 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	480.2
216	(S)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-シクロペンチルベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.79 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 4H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.19 (d, J = 3.2 Hz, 3H)	480.2

【 0 4 5 3 】

10

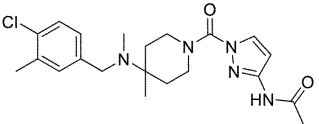
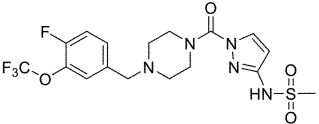
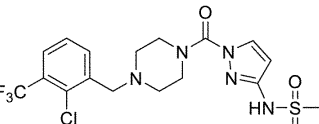
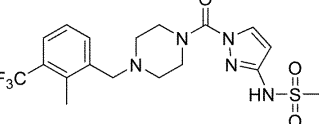
20

30

40

50

【表 5 0】

217	N-(1-(4-((4-クロロ-3-メチルベンジル)(メチル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド		δ 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.97 (br, 2H), 3.79 (br, 2H), 3.51 (br, 2H), 2.39 (br, 3H), 2.20 (br, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (br, 2H), 1.61 (br, 2H), 1.07 (br, 3H)	418.2
218	N-(1-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 7.96 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 4H)	466.1
219	N-(1-(4-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.03 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.70 - 2.54 (m, 4H)	466.1
220	N-(1-(4-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)	446.1

【 0 4 5 4】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

221	N-(1-(4-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 7.85 (s, 1H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 – 6.65 (m, 1H), 7.2 – 7.1, 6.50 – 6.40, 6.3 – 6.2 (m, 1H), 6.20 – 6.06 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 6H), 3.35 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 1.23 – 1.02 (m, 1H), 0.58 – 0.44 (m, 2H), 0.28 – 0.13 (m, 2H)	500.2
222	N-(1-(4-(4-フルオロ-3-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.00 (s, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 4H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.60 – 2.44 (m, 4H)	474.2
223	(S)-N-(1-(4-((5-クロロ-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		(メタノール- <i>d</i> 4) δ 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.97 – 4.78 (m, 1H), 4.33 – 4.12 (m, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 2.71 – 2.68 (m, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 2.21 – 1.99 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	514.3
224	(R)-N-(1-(4-(4-クロロ-3-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド		δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 5H), 3.29 – 3.11 (m, 5H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	481.1

【0 4 5 5】

I I . 生物学的評価

インビトロでの競合的な活性に基づくタンパク質プロファイリング。

プロテオーム（マウスアッセイのためのマウス脳膜画分又は細胞溶解物；ヒトアッセイのためのヒト前頭前野又はPC3細胞膜画分）（50 μ L、1.0又は2.0 mg/mLの総タンパク質濃度）を37℃で様々な濃度の阻害剤とともにブレインキュベートした。30分後、FPRh、又はJW912、又はHT-01（1.0 μ L、DMSO中50 μ M）を加え、混合物を37℃でさらに30分間インキュベートした。反応物をSDSローディングバッファー（15 μ L – 4回）でクエンチし、SDS-PAGEで電気泳動した。ゲルのイメージングの後、ImageJ 1.43uソフトウェアを用いて、MAGL及びFAAHに対応するゲルバンドの蛍光強度を測定することにより、セリンヒドロラ

10

20

30

40

50

ーゼ活性を測定した。このアッセイからのIC₅₀データが表1に示される。表1中の全ての化合物は、FAAHよりMAGLのより強力な阻害剤であった。

【0456】

阻害剤で処理されたマウスからのマウス脳プロテオームの調製。

阻害剤をポリエチレングリコールのビヒクル中での強制経口投与により野生型C57BL/6Jに投与した。各動物を投与の4時間後に殺処分し、脳プロテオームを調製し、既に確立された方法(Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. 及び Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5: 37–44を参照されたい)に従って分析した。

【0457】

化合物は、表1に示されるように、本明細書に記載されるアッセイにおいて活性を実証した。

【0458】

【表52】

表1

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
1	A @ 10 μ M	D	D	D				
2	A	D	A	D				
3	A	D	A	D				
4	A	D	A	D			D	D
5	A	D	A	D				
6	A	D	A	D				
7	A	D	A	D				
8	A	D	A	D				

【0459】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
9	A	D	A	D				
10	B @ 10 μ M	D	D	D				
11	A	D	A	D	***	*	C	D
12	A	D	A	D			D	D
13			A	C	***	*		
14	A	D	B	D	***	*	D	D
15	A	D	A	C				
16	A	C	A	C				
17	A	A	A	A				
18	A	A	A	A	***	**		
19	A	D	A	D				
20	A	D	A	A	***	*		
21	A	D	A	D				
22	A	B	A	A	***	**	C	C
23	A	A	A	A	***	**		
24	A	D	A	D				
25	A	D	A	D	***	*		
26	A	D	D	D				
27	D @ 10 μ M		D	D				
28	A	A	A	A				
29	B @ 10 μ M	D	D	D				
30	A		A	A				
31	A	D	A	D				
32	A	D	A	D			A	D
33	A		A	D				

【 0 4 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
34	A	A	A	A	***	**		
35	A	D	A	D				
36			A	A				
37			A	A				
38			A	C	***	*		
39			A	B	***	*	A	D
40	C	B	C	A				
41			D	A				
42	A		A					
43	A	D	A	D	***	*		
44			A	A				
45	D @ 10 μ M	D	D	D				
46	C @ 10 μ M	D	D	D				
47	C @ 50 μ M	D	D	D				
48	C @ 50 μ M	D	D	D				
49	C	D	B	D				
50	B	D	B	A				
51	A	A	A	A	***	**		
52	A	D	A	D	***	*		
53	A @ 10 μ M	D	D	D				
54	A	D	A	D				
55	A	D	A	D				
56	A	D	A	D				
57	A	D	A	D				

【 0 4 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
58	A	D	A	D			A	D
59	A	D	A	D				
60	A	D	A	D				
61	C	D	B	D				
62	A	D	A	D				
63	A	D	A	D	***	*	C	D
64	A	D	A	D				
65	A	D	A	D				
66	A	D	A	D				
67	A	C	A	C				
68	A	D	A	D				
69	A @ 10 μ M	D	D	D				
70	A	D	A	D				
71	A	D	A	D			A	D
72	A	D	C	B				
73	A	D	A	B				
74	A	D	A	D	***	*		
75	A	D	A	D			A	D
76	A	D	A	D			D	D
77	B	D	D	D				
78	A	D	A	D				
79	A	D	A	D			D	D
80	A	D	A	D			A	D
81	A	D	B	D				
82	A	D	B	D				
83	A	D	A	D				

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
84	A	D	A	D				
85	A	D	A	D				
86	C	D	C	D				
87	A	D	A	D			D	D
88	A	D	A	D				
89	A	D	A	D				
90	A	D	A	D			C	D
91	A	C	A	B				
92	A	D	A	D				
93	A	D	A	D			D	D
94	A	D	A	D			A	D
95	A	D	A	D				
96	A	D	A	D			D	D
97	C	D	C	D				
98	A	D	A	D			D	D
99	A	D	A	D				
100	B	D	B	D				
101	A	D	B	D				
102	B	D	D	D				
103	A	D	A	D			D	D
104	A	D	A	D			D	D
105	A	D	A	D				
106	A	D	A	D			D	D
107	A	D	A	D				
108	A	D	A	D			D	D
109	A	D	A	D				
110	A	D	A	D				

【 0 4 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
111	A	D	A	D				
112	A	C	A	A			A	A
113	A	C	A	A				
114	A	C	C	A				
115	A	C	C	A				
116	A	D	B	D				
117	A	D	A	D			B	D
118	A	D	A	D			D	D
119	A	D	A	D			A	D
120	A	D	A	D				
121	A	A	A	A	***	**		
122	A	D	A	D				
123	A	D	A	D				
124	A	D	A	D				
125	A	D	A	D			D	D
126	A	D	A	D				
127	A	D	A	D				
128	A	D	A	D				
129	A	D	A	D				
130	A	D	A	D				
131	A	A	A	A	***	*	A	A
132	A	D	A	D	***	*	D	D
133	A	D	A	D			D	D
134	A	D	A	D			C	D
135	A	D	A	D			D	D
136	A	D	A	D			A	D
137	A	D	A	D			D	D

【 0 4 6 4】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
138	A	D	A	D			A	D
139	A	D	A	D	***	*	D	D
140	C	D	D	D				
141	A	D	A	D			A	D
142	A	D	A	D				
143	A	D	A	D			D	D
144	A	D	A	D				
145	A	A	A	A	***	**		
146	A	A	A	A	***	*		
147	A	D	A	D				
148	A	D	A	D			A	D
149	A	A	A	A	***	**		
150	A	C	A	D	***	*	D	D
151	A	D	A	D				
152	A @ 10 μ M							
153	A	D	B	D				
154	A	C	A	A	***	*	B	C
155	A	D	A	A				
156	A	D	A	D			A	D
157	A	D	A	D			D	D
158	A	D	A	D			D	D
159	A	D	A	D			D	D
160	B	C	D	D				
161			A	D				
162	A	D	D	D				
163	A	D	D	D				

【 0 4 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
164	A	D	D	D				
165	A @ 10 μ M							
166	A	D	A	A				
167	A	C	A	A				
168	A	B	A	A			A	A
169	A	B	A	A			B	B
170			A	B				
171			A	B				
172			A	A	***	**		
173			A	A	***	**		
174			A	B				
175	A		A		***			
176	A		A		***		A	
177	A		A					
178	A		A		***			
179	A		A		***			
180	A		A		***			
181	A		A		***			
182	A		A		***		D	
183	A		A					
184	A		A		***			
185	A		A				A	
186	A		A				A	
187	A		A		***			
188	A		A				A	
189	A		A				A	

【 0 4 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
190	A		A				D	
191	A		A					
192	A		A					
193	A		A					
194	B @ 10 μ M		D					
195	A		A					
196	A		A					
197	A		A				D	
198	A		B					
199	A		A					
200	A		A					
201	A		A					
202	A		A					
203	A							
204	A							
205	A							
206	A							
207	A							
208	A				***			
209	A		A					
210	A		A					
211	A							
212	A							
213	A							
214	A							
215	A							

【 0 4 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

実施例	MAGL 阻害% 1 μ M (ヒト)	FAAH 阻害% 1 μ M (ヒト)	MAGL 阻害% 1 μ M (マウス)	FAAH 阻害% 1 μ M (マウス)	MAGL IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	FAAH IC ₅₀ (μ M) (ヒト)	MAGL 阻害% 5 mg/kg (マウス)	FAAH 阻害% 5 mg/kg (マウス)
216	A							
217	A							
218	A							
219	A							
220	A							
221	A							
222	A							
223	A		A					
224	A		A					

*** IC₅₀ が、100nM 以下であり; ** IC₅₀ が、100nM 超且つ 1 μ M 未満であり; * IC₅₀ が、1 μ M 以上且つ 10 μ M 以下である。

A = 阻害%が、75%以上であり; B = 阻害%が、50%以上且つ 75%未満であり; C = 阻害%が、25%以上且つ 50%未満であり; D = 阻害%が、0%以上且つ 25%未満である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	471/10	(2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 1
C 0 7 D	498/08	(2006.01)	C 0 7 D	498/08	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/438	(2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/5386	(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	491/10	(2006.01)	C 0 7 D	491/10	
C 0 7 D	491/08	(2006.01)	C 0 7 D	491/08	
A 6 1 K	31/538	(2006.01)	A 6 1 K	31/538	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	

1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 ウェーバー, オリヴィア ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 バザード, ダニエル ジェー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 シャガフィ, マイケル ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 ウィーナー, ジョン ジェー. エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 シザー, ジャスティン エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

(72)発明者 ダンカン, キャサリン ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ロード トゥー ザ キュア 1 0 8 3 5, スイート 2 5 0

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 1 8 0 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 1 4 7 9 5 (WO, A 2)

(58)調査した分野 特表2012-513990 (JP, A)
(Int.Cl., DB名)
C07D201/00-521/00
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)