

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-507542  
(P2025-507542A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

|                          |                                     |                |                    |                 |                    |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| (51)国際特許分類               |                                     | F I            |                    | テーマコード (参考)     |                    |
| C 0 7 D 231/38 (2006.01) |                                     | C 0 7 D 231/38 |                    | C S P 4 C 0 8 6 |                    |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  |                                     | A 6 1 P 43/00  |                    | 1 0 5           |                    |
| 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  |                    |                 |                    |
| A 6 1 P 25/04 (2006.01)  |                                     | A 6 1 P 25/04  |                    |                 |                    |
|                          |                                     | 審査請求           | 未請求                | 予備審査請求          | 未請求 (全153頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号                 | 特願2024-547296(P2024-547296)         | (71)出願人        | 520312854          |                 |                    |
| (86)(22)出願日              | 令和5年2月23日(2023.2.23)                |                | バイオハイブン・セラピューティクス・ |                 |                    |
| (85)翻訳文提出日               | 令和6年8月8日(2024.8.8)                  |                | リミテッド              |                 |                    |
| (86)国際出願番号               | PCT/US2023/063111                   |                | Biohaven Therapeut |                 |                    |
| (87)国際公開番号               | WO2023/164536                       |                | ics Ltd.           |                 |                    |
| (87)国際公開日                | 令和5年8月31日(2023.8.31)                |                | アメリカ合衆国06510コネチカット |                 |                    |
| (31)優先権主張番号              | 63/313,208                          |                | 州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリ |                 |                    |
| (32)優先日                  | 令和4年2月23日(2022.2.23)                |                | ート215番             |                 |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        | 米国(US)                              | (74)代理人        | 100145403          |                 |                    |
|                          |                                     |                | 弁理士 山尾 憲人          |                 |                    |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ       | (74)代理人        | 100156144          |                 |                    |
|                          | ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),    |                | 弁理士 落合 康           |                 |                    |
|                          | EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(     | (72)発明者        | レズニック, リン          |                 |                    |
|                          | AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,   |                | アメリカ合衆国06510コネチカット |                 |                    |
|                          | FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV |                | 州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリ |                 |                    |
|                          | 最終頁に続く                              |                | 最終頁に続く             |                 |                    |

(54)【発明の名称】 K V 7チャンネル活性化剤としてのピラゾリル化合物

(57)【要約】

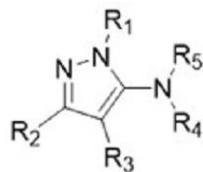
任意選択的に置換されたピラゾリルアセタミド、治療有効量のかかる化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物、並びに疾患又は障害、例えば、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、様々な種類の疼痛、過興奮性、ジスキネジア、ジストニア、躁病、耳鳴、神経発達疾患又は障害、平滑筋伸縮性の障害、ドラベ症候群、心的外傷後ストレス障害（PTSD）を、かかる化合物及び薬学的組成物を用いて治療する方法が本明細書で提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 1 によって表される化合物であって、

## 【化 1】



式 1

10

式中、

$R_1$  が、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $C_5 \sim 10$  アリール、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロアリール、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された  $-C(O)NHC_1 \sim 4$  アルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、 $OH$ 、 $CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_5 \sim 10$  アリール、及び  $C_5 \sim 10$  ハロアリールからなる群から選択され、

$R_2$  が、 $H$ 、ハロゲン、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 8$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 8$  ハロアルキル、任意選択的に置換された  $-OC_1 \sim 8$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  アルカノイル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 10$  シクロアルキル、任意選択的に置換されたベンゾ ( $C_3 \sim 8$  シクロアルキル)、任意選択的に置換された  $C_5 \sim 10$  アリール、任意選択的に置換されたベンゾイル、任意選択的に置換された  $-OC_5 \sim 10$  アリール、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロアリール、又は任意選択的に置換された  $-OC_2 \sim 8$  ヘテロアリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、 $OH$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$  アルキル、 $-OC_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$  ハロシクロアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-SO_2C_1 \sim 4$  アルキル、 $-SO_2C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_5 \sim 10$  アリール、及び  $C_5 \sim 10$  ハロアリール、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NC_1 \sim 4$  アルキル、又は任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロシクリルからなる群から選択され、

20

30

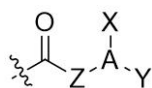
$R_3$  が、 $H$ 、ハロゲン、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された  $C_5 \sim 10$  アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、 $OH$ 、 $N(R_7)(R_8)$  からなる群から選択され、 $R_7$  及び  $R_8$  が、独立して、 $H$  又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり、 $R_7$  及び  $R_8$  が任意選択的に接続して、環、 $CN$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキル、及び  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルを形成し、

$R_4$  が、 $H$ 、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、又は  $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキルであり、

40

$R_5$  が、

## 【化 2】



であり、

$A$  が、 $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$  ビシクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、 $C_5 \sim 10$  アリール、又は  $C_2 \sim 8$  ヘテロアリールであり、

50

Xが、H、F、Cl、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～8シクロアルキル、任意選択的に置換された-O-C<sub>1</sub>～6アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換されたC<sub>5</sub>～10アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、C<sub>1</sub>～3アルキル、C<sub>1</sub>～3ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>～3アルキル、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル、C<sub>3</sub>～8ハロシクロアルキル、及びCNからなる群から選択され、

Yが、H、ハロゲン、OH、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～3アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～6シクロアルキル、任意選択的に置換された-O-C<sub>1</sub>～3アルキル、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～3ハロアルキル、又は任意選択的に置換された-O-C<sub>1</sub>～3ハロアルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、C<sub>1</sub>～3アルキル、C<sub>1</sub>～3ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>～3アルキル、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル、C<sub>3</sub>～8ハロシクロアルキル、及びCNからなる群から選択され、

10

Zが、結合、C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、NR<sub>6</sub>、O、C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>、C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>O、NR<sub>6</sub>C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、又はOC(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>であり、

R<sub>6</sub>が、H、C<sub>1</sub>～3アルキル、又はC<sub>1</sub>～4ヒドロキシアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R<sub>1</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル又は任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～8シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sub>2</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～10シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

R<sub>3</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル又は任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～8シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R<sub>4</sub>が、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Aが、C<sub>1</sub>～8アルキル又はC<sub>3</sub>～8シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R<sub>1</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル又は任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～8シクロアルキルであり、

30

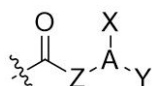
R<sub>2</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～6シクロアルキルであり、

R<sub>3</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル又は任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～6シクロアルキルであり、

R<sub>4</sub>が、Hであり、

R<sub>5</sub>が、

【化3】



40

であり、

Aが、C<sub>1</sub>～4アルキル又はC<sub>3</sub>～6シクロアルキルであり、

Xが、H、F、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル又は任意選択的に置換されたC<sub>3</sub>～8シクロアルキルであり、

Yが、H又はハロゲンであり、

Zが、結合、C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、NR<sub>6</sub>、及びOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R<sub>1</sub>が、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～4アルキルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

50

R<sub>1</sub> が、任意選択的に置換された C<sub>3</sub>～8 シクロアルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

R<sub>2</sub> が、少なくとも 1 個の F で置換された C<sub>3</sub>～6 シクロアルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

R<sub>3</sub> が、C<sub>1</sub>～4 アルキル又は C<sub>3</sub>～6 シクロアルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物が、表 1 の化合物 1～574 から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 13】

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 14】

疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記疾患又は障害が、Kv7 関連障害、KCNQ サブユニットに関連する障害、KCNQ サブユニットにおける変異に関連する障害、神経変性疾患、Kv7.2 ホモマーの活性化から利益を受け得る疾患若しくは障害、神経発達疾患若しくは障害、又は CA 群の疾患若しくは障害から選択される、方法。

20

【請求項 15】

前記疾患又は障害が、Kv7 関連障害である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 Kv7 関連障害が、てんかん、新生児スパズム、疼痛、片頭痛、神経伝達物質放出の障害、平滑筋伸縮性の障害、ジスキネジア、ジストニア、躁病、聴覚障害、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、持続性疼痛、がん疼痛、術後疼痛、不安症、物質乱用、統合失調症、膀胱障害、血管障害、耳鳴、前頭側頭型認知症 (FTD)、家族性 FTD、又は筋萎縮性側索硬化症から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

30

前記疾患又は障害が、KCNQ サブユニットにおける変異に関連する障害である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 KCNQ サブユニットにおける変異に関連する障害が、KCNQ2 変異に関連する障害である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 KCNQ2 変異に関連する障害が、新生児スパズム、新生児発作、てんかん、良性家族性新生児てんかん (KCNQ2-BFNE)、てんかん性脳症 (KCNQ2-NEE)、良性家族性新生児けいれん 1 型 (BFNC)、良性家族性新生児発作 1 (BFNS1)、低酸素性虚血性損傷と関連する新生児発作、てんかん性スパズム、てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症 7 (EIEE7)、精神運動発達の遅れを伴う早期乳児てんかん性脳症、全般強直発作、異常な淡蒼球の形態、無呼吸、脳浮腫、ジストニア、顔面紅斑、筋緊張低下、熱性発作、脳梁の低形成、ヒプスアリスミア、焦点間代発作、全般強直間代発作、ミオキミア、痙性四肢麻痺、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 20】

前記疾患又は障害が、神経発達疾患又は障害である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 21】

前記対象が、胎児、ほぼ出生時～約 12 ヶ月の乳児、又は約 1 歳～約 12 歳の小児である、請求項 20 に記載の方法。

50

## 【請求項 22】

前記神経発達疾患又は障害が、アンジェルマン症候群、新生児禁断症候群、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、睡眠時電氣的重積症、大田原症候群、自閉スペクトラム症、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、レット症候群、ヒルシュブルグ病（HSCR）、ウエスト症候群、脳症を伴うSCN8A関連てんかん（EIEE13）、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（EIMFS）、常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE）、ドゥース（Doose）症候群、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記化合物が、Kv7.2/7.3を調節し、GABA<sub>A</sub>を調節しない、請求項14に記載の方法。

10

## 【請求項 24】

前記治療有効量が、望ましくない副作用を生じさせない、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記望ましくない副作用が、浮動性めまい、疲労感、眠気、混乱、回転性めまい、振戦、運動失調、二重に見えるか、又はぼやけた視界、注意力欠如、記憶障害、筋力低下、皮膚変色、離脱発作、QT間隔変化、自殺行為、尿閉、眠気、幻覚、混乱、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項24に記載の方法。

## 【請求項 26】

前記化合物が、エゾガビンよりも強力である、請求項14に記載の方法。

20

## 【請求項 27】

前記治療有効量が、エゾガビンよりも高い忍容性を有する、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記疾患又は障害が、CA群の疾患又は障害である、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記CA群の疾患又は障害が、アルコール使用障害、ドラベ症候群、外傷性脳損傷、くも膜下出血後の脳血管れん縮、卒中、痛風疼痛、顎関節（TMJ）疼痛、慢性咳嗽、喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患、三叉神経痛（TN）、非定型顔面痛、群発頭痛、化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛、口腔顔面冷温痛覚過敏、うつ病、大うつ病性障害、末梢神経過興奮（PNH）症候群、ニューロミオトニア、筋けいれん線維束性収縮症候群（CFS）、モルバン症候群、低酸素性肺血管収縮（HPV）が関与する疾患、低酸素負荷誘発性肺高血圧症及び高地肺水腫、妊娠高血圧腎症、発作性ジストニア、精神刺激薬中毒、双極性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、騒音性耳鳴、サリチル酸誘発性難聴及び耳鳴、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項28に記載の方法。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条の下で、2022年2月23日に出願された米国仮特許出願第63/313,208号に対する優先権、及びそこから生じる全ての利益を主張するものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

## 【0002】

## 連邦政府出資研究の声明

本発明は、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health）の神経障害及び脳卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）によって付与された付与番号U44NS115732の下で米国政府の支援を受けてなされた。米国政府は、本発明において特定の権利を有する。

## 【背景技術】

50

## 【0003】

ほとんどの細胞型の形質膜上に存在するカリウム ( $K^+$ ) チャンネルは、全てのイオンチャンネルの中で最も多様なクラスであり、興奮性細胞の電気的特性の調節を含む広範な生理学的機能に関連する。これらの高選択性カチオンチャンネルの一次細孔形成 ( $\alpha$ ) サブユニットは、膜貫通 (TM) 領域及び細孔 (P) 領域の数に基づいて、3つの一次構造クラスに分けられる。現在、6 TM / 1 P、2 TM / 1 P 及び 4 TM / 2 P の  $K^+$  チャンネルがあることが知られている。Kv7 遺伝子 (元々は、HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) によって割り当てられた名称である、KCNQ と称される) を、International Union of Pharmacology (IUPHAR) によって、電位依存性  $K^+$  チャンネルのサブファミリーに割り当てた。Kv7 サブファミリーは、細胞内 N 末端ドメイン及び C 末端ドメインに隣接する 6 TM に及ぶ領域 (S1 ~ S6) を有する電位依存性  $K^+$  チャンネルの典型的な構造を有する 5 つの相同孔形成  $\alpha$  サブユニット Kv7.1 ~ 7.5、交互に正に荷電した残基から構成される S4 に位置する典型的な電圧センサドメイン、及び各サブユニットの S5 と S6 との間の単一の P 領域からなる。チャンネルは、ホモテトラマー又はヘテロテトラマーのいずれかとして、一次  $\alpha$  サブユニットのテトラマーとして形成される。ニューロンは、Kv7.2 ~ 7.5  $\alpha$  サブユニットから構成される Kv7 チャンネルを発現することが知られている。これらの遺伝子産物のいくつかは、排他的に神経細胞性であり得るが、Kv7.4 及び Kv7.5 などの他の遺伝子産物は、平滑筋及び骨格筋などの他の組織に見出され得る。

10

20

## 【0004】

天然 M チャンネル、及び対応する巨視的 M 電流は、まず、両生類交感神経細胞において特性決定された。M チャンネルは、ゆっくりと活性化され、非活性化され、ニューロンの静止膜電位又はその付近の膜電位で活性であり、ムスカリンコリン作動性アゴニストは、M 電流の減少をもたらす、G タンパク質結合受容体 (GPCR) と生理学的  $K^+$  電流との間の直接的かつ阻害的なリンクを示したため、注目に値した。遺伝子のこのサブファミリーのクローニングまで、薬理的及び生物物理学的同一性は、Kv7.2 / 7.3 (及びおそらく Kv7.5 / 7.3) ヘテロマルチマーと、捉えにくい「M」チャンネルとの間で確立されず、このことは、神経調節におけるそれらの重要性について重要な新しい証拠を提供している。

30

## 【0005】

これらのチャンネルの局所的及び発達的な分布、並びにそれらの生物物理学的特性は、脱分極性の興奮的影響に対する永続的な抵抗を提供する際のそれらの役割を裏付けるものである。生理学的条件下では、天然 M チャンネルで示されたように、それらは、多くの種類のニューロンにおける頻度及び最終的には活動電位放電のパターンを調節する際に重要な役割を有する特定のニューロン集団の閾値未満の興奮性を調節するのに非常に効果的であり得る。ニューロン調節におけるそれらの重要性は、ニューロン Kv7 変異が良性家族性新生児けいれん (BFNC) を引き起こすという発見によって中断され、このことは、Kv7.2 及び Kv7.3 チャンネルの影響の減少又は除去がニューロン興奮性を劇的に変化させることができることを示している。変異分析は、それらの BFNC への関与を示し、抗てんかん薬 (AED) の標的としてのそれらの有用性を示唆した。

40

## 【0006】

GPCR について確立された薬理的用語とは異なり、 $K^+$  チャンネル調節剤、特にチャンネルを活性化する化合物の作用様式は、依然として洗練されている。イオンチャンネル薬理学の研究への電圧クランプ技術の適用は、全細胞電流又は単一チャンネルのいずれかで詳細な生物物理学的研究を可能にし、化合物チャンネル相互作用の性質のいくつかの特性評価を可能にするが、用語に関する継続的な混乱を防ぐことはできない。オープナー又は活性化剤という用語は、文献全体で一般的に使用されているが、これら全ての「正の調節剤」化合物の作用様式を十分に説明していない。一般に、オープナー又は活性化剤は、チャンネルの開放確率を増加させるか、又は巨視的な電流振幅を増加させることが期待されるが、こ

50

の命名法は本当に単純過ぎる。例えば、最初に公開されたKv7 オープナーであるエゾガピンは、より高い膜電位で阻害活性を有するという点で、複雑で興味深いプロファイルを有する。ニューロンKv7 チャンネルオープナーは、「通常の」活性化電圧範囲にわたってチャンネルの活性と協調して働くことができ、他のものが活性化閾値を有意に変更し得る一方で、活性化閾値に有意に影響を与えることなく電流を増強することができる。加えて、いくつかのオープナーは、活性化の電圧依存性を完全に除去するようである。これらの効果は何らかの連続体を表すかどうかは、効果がしばしば濃度依存的であるため、現時点では不明である。明らかに、チャンネル電流を増加させることができる化合物の相互作用の態様は複雑であり、ほとんどの場合よく理解されておらず、これらのプロファイルがニューロン応答性及び系の生理学に及ぼす影響も不明である。エゾガピンは、適度に強力であり、非常に特異的ではないが、Kv7.2、Kv7.5 及び異種多量体Kv7 チャンネルの非常に効果的なオープナーである。その効果は、狭い電圧範囲にわたるチャンネル電流の有意な増加によって特徴付けられる。上で言及されるように、より正の電圧では、オープナーはそれほど効果的ではなく、いくつかの条件下では、チャンネル電流は、対照電流と比較してより正の電圧で有意に減少する（オープナー作用のこの「クロスオーバー」電圧依存性は、多くのニューロンKv7 チャンネルオープナーの特徴である）。この効果は、濃度にも依存し、より高い濃度でより顕著である。

10

【0007】

様々な医学的状態を効果的に治療するために、新しい選択的Kv7 チャンネルオープナーが依然として必要とされている。

20

【発明の概要】

【0008】

Kv7.2 / 7.3 ヘテロマルチマーに対して強力であり得る属及び化合物が本明細書で提供される。これらの化合物は、エゾガピンと比較して、望ましくない副作用を減少させ得る。

【0009】

Kv7.2 における変異、及びKv7.3 におけるそれほど一般的ではない変異は、主にハプロ不全による、常染色体優性良性新生児発作（BFNS）の原因であると報告された。BFNSは、生後1日目に発生する発作を伴う特発性てんかんであり、Kv7.2 及びKv7.3 の両方における変異に起因する。Kv7.2 とKv7.3 は相互作用して、ホモマーとして得られた個々の電流よりも大きな電流を与える。インサイチュハイブリダイゼーションは、Kv7.2 が、主に、歯状回を含む、小脳皮質、新皮質、及び海馬形成に存在することを示す。これらの3つの構造は、明瞭なてんかん発作の感受性を示す。Kv7.3 は、マウス脳の同じ領域に局在化している。しかしながら、Kv7.2 発現は、Kv7.3 発現よりも早く現れ、生後1週間で急速に増加する。出生時、Kv7.3 は、非常に低い量で発現するが、Kv7.2 は、既に有意なレベルで発現している。したがって、Kv7.2 とKv7.3 の会合の異なるプロファイルが、発達中に発生する。

30

【0010】

BFNSは、通常、優れた長期予後を示すが、人生の後半に発作が再発することも記載されている。より最近では、Kv7.2 における新規かつ母系の遺伝変異が、早期乳児てんかん性脳症（EIEE）の5%～23%に関与していることがわかった。Kv7.2 脳症は、多くの場合、生後1週間で存在し、明確な電気臨床パターンを有し、自律神経特徴の有無にかかわらず、頻繁な強直発作、及び脳波記録（EEG）の減衰を伴うバーストサブプレッション又は多焦点てんかん性異常を特徴とする。神経イメージングは、いくつかの症例では、前頭葉低形成又は大脳基底核若しくは視床の一過性MRI信号異常を明らかにする。AEDの使用による発作制御が生後最初の数ヶ月で達成されたとしても、神経発達転帰は、全ての小児で不良である。Kv7.2 関連てんかんの臨床的変動性は、M電流に対する変異の機能的結果に関連し得、したがって、神経学的予後を予測し得ることが提案されてきた。Kv7.2 機能に対する既知の変異の影響の著しい格差が存在し、これはKv7.3 サブユニットとの会合で変化する。ホモマーチャンネルの密度は、Kv7.2 機能

40

50

を脳症に関連付ける最も信頼性の高い特性であり得る。ホモマー Kv7.2 チャンネルは、初期の脳発達中に神経接続を微調整するために不可欠な役割を果たし、脳症の原因となる Kv7.2 変異の優性陰性効果の重症度に相関するという仮説がたてられている。

#### 【0011】

本明細書で提供される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、Kv7.2 ホモテトラマー、Kv7.3 ホモテトラマー、Kv7.2 / 7.3 ヘテロテトラマーの有効な活性化剤であり、Kv7.2 及び Kv7.3 チャンネルの上述の発現に基づいて、かかる化合物は、アンジェルマン症候群、新生児禁断症候群、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、睡眠時電氣的重積症、大田原症候群、自閉スペクトラム症、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、レット症候群、ヒルシュスプルング病 (HSCR)、ウエスト症候群、脳症を伴う SCN8A 関連てんかん (EIEE13)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS)、常染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE)、ドゥース (Doose) 症候群、及びそれらの組み合わせなどの早期乳児発達の障害の治療に有効である。

10

#### 【0012】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、Kv7.2 / 7.3 を調節し、GABA<sub>A</sub> を調節しない。特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、 $\alpha 1 \beta 3 \gamma 2$  GABA<sub>A</sub> 受容体に対する調節選択性が非常に低いか、又はまったくなく、Kv7.2 / 7.3 の選択的な活性化剤である。

20

#### 【0013】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、望ましくないオフターゲットの副作用が存在しないため、エゾガビンよりも優れている。望ましくない副作用は、浮動性めまい、疲労感、眠気、混乱、回転性めまい、振戦、運動失調、二重に見えるか、又はぼやけた視界、注意力欠如、記憶障害、筋力低下、皮膚変色、離脱発作、QT 間隔変化、自殺行為、尿閉、眠気、幻覚、混乱、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

#### 【0014】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、光酸化に対する安定性が増加している。特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、Kv7 チャンネルを活性化することにおいて、より高い効力を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、より高い対象の忍容性を有する。

30

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0015】

本組成物及び方法を記載する前に、任意の本発明は、記載される特定のプロセス、組成物、又は方法論は、これが変化し得るため、これらに限定されないことを理解されたい。更に、特定の実施形態で説明されるプロセス、組成物、及び方法論は、互換性がある。したがって、例えば、特定の実施形態に記載される組成物、投薬レジメン、投与経路などは、他の特定の実施形態に記載される方法のいずれかで使用され得る。本明細書で使用される用語が単に特定の態様又は実施形態を記載する目的のためであり、添付の特許請求の範囲によってのみ制限されるであろう本発明の範囲を制限することは意図されないことも理解されたい。別途明確に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様又は同等の任意の方法が、本発明の実施形態の実施又は試験で使用され得るが、好ましい方法を次に記載する。本明細書で言及される全ての刊行物及び参考文献は、参照により組み込まれる。本明細書におけるいかなるものも、本発明が先行発明によってそのような開示に先行する権利がないことを認めるものと解釈されるべきではない。

40

50

## 【0016】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。

## 【0017】

本明細書で使用されるように、「約」という用語は、それが使用される数の数値のプラス又はマイナス10%を意味する。したがって、約50%は、45%～55%の範囲内であることを意味する。別段示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される成分の量、分子量などの特性、反応条件などを表す全ての数は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、別途逆の意味が示されない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に記載の数値パラメータは、得ることが求められる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。少なくとも、かつ、等価物の見解の適用を特許請求の範囲に限定しようとするものではなく、各数値パラメータは、少なくとも報告された有意な桁の数に照らし合わせて、かつ通常の四捨五入技法を適用することによって解釈されるべきである。

## 【0018】

「投与すること」は、治療薬と併せて使用される場合、治療薬を標的組織内若しくは標的組織上に直接投与すること、又は対象に治療薬を投与し、それによって、治療薬が標的とされる組織に正の影響を与えることを意味する。組成物の「投与すること」は、経口投与、注射、注入、吸収によって、又は他の既知の技術と組み合わせた任意の方法によって達成され得る。「投与すること」は、自己投与、又は医療提供者などの別の人々若しくはデバイスによる投与の行為を含み得る。

## 【0019】

本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、及び「含まれる (comprised)」という用語は、包括的であるか、又はオープンエンドであり、追加の引用されていない要素又は方法ステップを除外しない。

## 【0020】

本明細書で使用される場合、「からなる (consists of)」又は「からなる (consisting of)」という用語は、組成物又は方法が、特定の実施形態又は請求項に具体的に列挙される要素、ステップ、又は成分のみを含むことを意味する。

## 【0021】

本明細書で使用される場合、「から本質的になる (consisting essentially of)」又は「から本質的になる (consists essentially of)」という用語は、記載された材料又はステップ、並びに特許請求された本発明の基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しないもののみを含む組成物又は方法を意味する。

## 【0022】

「改善する」という用語は、本発明が、活性剤が投与されている個体の全体的な身体状態を指すことを伝えるために使用される。例えば、個体の全体的な身体状態は、神経変性障害などの状態、疾患又は障害の1つ以上の症状が、活性剤の投与によって軽減される場合、「改善」され得る。「改善する」はまた、それが提供され、適用され、又は投与されている組織の外観、形態、特徴、及び／若しくは物理的属性、又はそれらの任意の組み合わせの変化を指し得る。

## 【0023】

「阻害する」、「抑制する」、「低下する」、「干渉する」、及び／又は「減少する」（及び同様の用語）という用語は、概して、直接的又は間接的に、自然、予想される、若しくは平均的な、又は現在の条件と比較して、機能、活性、又は行動を減少させる行為を指す。

## 【0024】

本明細書で使用される場合、「K v 7 関連疾患」という語句は、K C N Q 2 遺伝子の変異に関連する、K C N Q 3 遺伝子の変異に関連する、K C N Q 4 遺伝子の変異に関連する、K C N Q 5 遺伝子の変異に関連する、K v 7 カリウムチャネルをコードする遺伝子に関連する、非変異 K v 7 カリウムチャネルに関連するが、機能不全 K v 7 カリウムチャネルに関連する、疾患、障害又は状態を引き起こすと考えられる細胞の過興奮性に関連する、疾患、障害、又は状態、あるいはそれらの組み合わせである。因果関係にかかわらず、これらの K v 7 関連疾患、障害、又は状態は、K v 7 カリウムチャネルが疾患、障害、又は状態の直接的又は間接的な原因ではない可能性がある場合でも、K v 7 カリウムチャネルの活性化によって治療することができる。

【0025】

10

K C N Q 2 遺伝子の変異に関連する K v 7 関連障害の例としては、限定されないが、良性家族性新生児発作 (B F N S) 又は K C N Q 2 脳症 (K C N Q 2 新生児てんかん性脳症としても知られる) が挙げられる。K C N Q 3 遺伝子の変異に関連する K v 7 関連障害の例としては、限定されないが、B F N S 又は K C N Q 3 関連発達障害が挙げられる。K C N Q 4 遺伝子の変異に関連する K v 7 関連障害の例としては、限定されないが、常染色体優性非症候群性難聴が挙げられる。K C N Q 5 遺伝子の変異に関連する K v 7 関連障害の例としては、限定されないが、非症候性知的障害又はてんかん性脳症が挙げられる。疾患、障害、又は状態を引き起こすと考えられる細胞の過興奮性に関連する障害の例としては、限定されないが、焦点間代発作、全般強直間代発作、神経障害性疼痛、過活動膀胱、若しくは平滑筋障害、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0026】

本明細書に開示される各実施形態では、組成物及び方法は、そのような治療を必要とする対象とともに、又はそのような治療を必要とする対象に対して利用されてもよく、これはまた、「それを必要とする」と称されてもよい。本明細書で使用される場合、「それを必要とする」という語句は、対象が特定の方法又は治療の必要性を有すると特定されており、治療がその特定の目的のために対象に与えられていることを意味する。

【0027】

本明細書で使用される場合、「治療薬」という用語は、対象の望ましくない状態、障害若しくは疾患、又はその副作用を治療、対処、軽減、又は予防、又はそれらの任意の組み合わせに利用される薬剤を意味する。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、「患者」及び「対象」という用語は互換性があり、本発明の化合物で治療され得る任意の生体を意味すると解釈され得る。したがって、「患者」及び「対象」という用語は、限定されないが、任意の非ヒト哺乳動物又はヒトを含み得る。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、成人、小児、乳児、又は胎児である。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、ヒトである。いくつかの実施形態では、「患者」又は「対象」は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、非ヒト霊長類、又はヒトである。

【0029】

本明細書で使用される「治療有効量」又は「治療用量」という用語は、互換性であり、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床専門家によって求められている組織、系、動物、個体、又はヒトにおいて臨床応答、生物学的応答、又は医薬応答を誘発する活性剤、又は薬学的化合物、又は組成物の量を指し得る。臨床応答、生物学的応答、又は医薬応答は、例えば、以下のうちの1つ以上を含み得る。(1) 疾患、状態、若しくは障害にかかりやすいが、その疾患、状態、若しくは障害の病理若しくは症状をまだ経験していないか、又は呈していない個体の疾患、状態、若しくは障害を予防すること、(2) 疾患、状態、若しくは障害の病理若しくは症状を経験しているか、又は呈している個体の疾患、状態、若しくは障害を阻害すること、又はその疾患、状態、若しくは障害の病理及び／若しくは症状の更なる進行を停止すること、並びに(3) 疾患、状態、若しくは障害の病理若しくは症状を経験しているか、又は呈している個体の疾患、状態、若しくは障害を改善すること、

40

50

又は個体によって経験若しくは呈される病理及び／若しくは症状を逆行させること。

【0030】

「治療する」、「治療される」、又は「治療すること」という用語は、特定の障害、疾患又は状態の予防、特定の障害、疾患又は状態に関連する症状の緩和、及び／又は特定の障害、疾患又は状態に関連する症状の予防を意味すると解釈され得る。いくつかの実施形態では、本用語は、障害、疾患若しくは状態の進行を遅らせること、又は特定の障害、疾患若しくは状態に関連する症状を軽減することを指す。いくつかの実施形態では、本用語は、特定の障害、疾患又は状態に関連する症状を軽減することを指す。いくつかの実施形態では、本用語は、特定の障害、障害、又は状態に起因して損なわれたか、又は失われた機能の回復を指す。

10

【0031】

「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずに患者の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合っているそれらの塩を指すことを意味する。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol. 6, 1-19は、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。薬学的に許容される「塩」は、任意の酸付加塩、好ましくは薬学的に許容される酸付加塩であり、限定されないが、臭化水素酸塩、塩酸塩、フッ化水素酸塩、及びヨウ化水素酸塩などのハロゲン酸塩；例えば、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、及びリン酸塩などの無機酸塩；例えば、スルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、ムチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、シュウ酸塩、及びマレイン酸塩などの有機酸塩；並びにアスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩などのアミノ酸塩が含まれる。酸付加塩は、二ハロゲン酸塩、二硫酸塩、二リン酸塩、又は二有機酸塩などの一価又は二価の酸付加塩であってもよい。全ての場合では、酸付加塩は、本開示の生成物の特定の光学異性体との相互作用又はそれによる沈殿のための任意の予想される又は既知の好みに基づいて選択されないアキラルな試薬として使用される。

20

【0032】

別段の指示がない限り、アリールなどの化合物又は化学構造特徴が「任意選択的に置換された」と称されるとき、それは、置換基を有しない（すなわち、非置換）特徴、又は「置換された」特徴（その特徴が1つ以上の置換基を有することを意味する）を含む。「置換基」という用語は、当業者に既知の最も広い意味を有し、親化合物又は構造特徴に結合した1つ以上の水素原子を置き換える部分を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、 $15\text{ g/mol} \sim 50\text{ g/mol}$ 、 $15\text{ g/mol} \sim 100\text{ g/mol}$ 、 $15\text{ g/mol} \sim 150\text{ g/mol}$ 、 $15\text{ g/mol} \sim 200\text{ g/mol}$ 、 $15\text{ g/mol} \sim 300\text{ g/mol}$ 、又は $15\text{ g/mol} \sim 500\text{ g/mol}$ の分子量（例えば、置換基の原子の原子質量の合計）を有し得る、当該技術分野で既知の通常の有機部分であってもよい。いくつかの実施形態では、置換基は、0～30、0～20、0～10、若しくは0～5個の炭素原子、並びに0～30、0～20、0～10、若しくは0～5個のヘテロ原子を含むか、又はそれらからなり、各ヘテロ原子は、独立して、N、O、S、Si、F、Cl、Br、又はIであってもよく、但し、置換基は、1個のC、N、O、S、Si、F、Cl、Br、又はI原子を含む。置換基の例としては、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルカルボキシレート、チオール、アルキルチオ、シアノ、ハロ、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル

30

40

50

、ハロアルコキシル、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、アミノなどが挙げられる。任意の置換基の名称の接頭辞「ハロ」は、1個以上のハロゲン原子が置換基中に存在してもよいことを意味する。

#### 【0033】

便宜上、「分子量」という用語は、完全な分子ではない場合もあるが、分子の部分又は部分に関して、分子の部分又は一部の中の原子の原子質量の合計を示すために使用される。

#### 【0034】

本明細書で言及される化学名のいくつかに関連する構造を以下に示す。これらの構造は、置換されていてもよく、又は置換されていてもよい。結合点が

10

#### 【化1】



によって示されない限り、結合は、通常、水素原子によって占有される任意の位置で生じ得る。

#### 【0035】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、二重結合又は三重結合を含まない炭素及び水素で構成される部分を含み得る。アルキルは、直鎖アルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキル、又はそれらの組み合わせであってもよく、いくつかの実施形態では、1～35個の炭素原子を含有し得る。いくつかの実施形態では、アルキルとしては、 $C_{1\sim 10}$ 直鎖アルキル、例えば、メチル ( $-CH_3$ )、メチレン ( $-CH_2-$ )、エチル ( $-CH_2CH_3$ )、エチレン ( $-C_2H_4-$ )、 $n$ -プロピル ( $-CH_2CH_2CH_3$ )、プロピレン ( $-C_3H_6-$ )、 $n$ -ブチル ( $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、 $n$ -ペンチル ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、ペンチレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )、 $n$ -ヘキシル ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、ヘキシレン ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) など； $C_3\sim 10$ 分枝鎖アルキル、例えば、 $C_3H_7$  (例えば、*iso*-プロピル)、 $C_4H_9$  (例えば、分枝鎖ブチル異性体)、 $C_5H_{11}$  (例えば、分枝鎖ペンチル異性体)、 $C_6H_{13}$  (例えば、分枝鎖ヘキシル異性体)、 $C_7H_{15}$  (例えば、分枝鎖ヘプチル異性体) など； $C_3\sim 10$ シクロアルキル、例えば、 $C_3H_5$  (例えば、シクロプロピル)、 $C_4H_7$  (例えば、シクロブチル異性体、例えば、シクロブチル、メチルシクロプロピルなど)、 $C_5H_9$  (例えば、シクロペンチル異性体、例えば、シクロペンチル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロプロピルなど)、 $C_6H_{11}$  (例えば、シクロヘキシル異性体)、 $C_7H_{13}$  (例えば、シクロヘプチル異性体)、ビシクロ [1.1.1] ペンタン、ノルボランなどが挙げられ得る。

20

30

#### 【0036】

任意選択的に置換されたアルキルなどの任意選択的に置換された部分に関して、「任意選択的に置換された  $C_{1\sim 12}$  アルキル」などの語句は、非置換であってもよく、又は1個以上の置換基を有してもよく、任意の置換基中の炭素原子の数を制限しない  $C_{1\sim 12}$  アルキルを指す。したがって、例えば、 $CH_2(CH_2)_{11}OCH_3$  は、親アルキル基が12個の炭素原子を有するため、任意選択的に置換された  $C_{1\sim 12}$  アルキルである。

40

「 $C_{1\sim 12}$  の任意選択的に置換されたアルキル」などの語句は、非置換  $C_{1\sim 12}$  アルキル、又はアルキル親及び全ての置換基がともに1～12個の炭素原子を有する置換アルキルを指す。例えば、アルキル基 (例えば、エチル) 及び置換基 (例えば、メトキシ) がともに3個の炭素原子を含有するため、 $CH_2CH_2OCH_3$  は、 $C_{1\sim 12}$  の任意選択的に置換されたアルキルである。同様の規則は、アリール及びヘテロシクリルなどの他の任意選択的に置換された部分に適用され得る。

#### 【0037】

アルキル上の置換基は、一般的に上に記載されるものと同じであってもよい。いくつか

50

の実施形態では、アルキル上の置換基は、独立して、F、Cl、Br、I、CN、CO<sub>2</sub>H、-O-アルキル、エステル基、アシル、アミン基、アミド基、フェニル（インデニルなどの任意選択的に置換されたアルキルであって、フェニル置換基が親アルキル部分に縮合している、縮合フェニルを含む）から選択され、約15～約100又は約500の分子量を有し得る。

【0038】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも1個の水素が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンで置き換えられた、上で定義されるアルキル基を含み得る。「ハロアルキル」の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フル

10

【0039】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも1つの水素がヒドロキシル（-OH）で置き換えられている、上で定義されるアルキル基を含み得る。「ヒドロキシアルキル」の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルなどが挙げられ得る。

【0040】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの全ての環メンバーが炭素である1つ以上の飽和環を有する基を含み得る。

20

【0041】

本明細書で使用される場合、「ハロシクロアルキル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも1つの水素が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンで置き換えられている、上で定義されるシクロアルキル基を含み得る。「ハロシクロアルキル」の例としては、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ジフルオロシクロブチルなどが挙げられ得る。

【0042】

本明細書で使用される場合、「アルカノイル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、式「アルキル-C(=O)-」を有する基を含んでもよく、「アルキル」は、上記で定義されるアルキル基である。「アルカノイル」の例としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニルなどが挙げられ得る。

30

【0043】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、当該技術分野で理解される最も広い意味を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐鎖の1価の炭化水素基を含み得る。「アルケニル」の例としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニルなどが挙げられ得る。

【0044】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、フェニル、ナフチル、ジヒドロインデンなどの芳香族環又は芳香族環系を含み得る。

40

【0045】

本明細書で使用される場合、「ハロアリール」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、少なくとも1つの水素が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択されるハロゲンで置き換えられた、上で定義されるアリール基を含み得る。「ハロアリール」の例としては、フルオロフェニル、クロロフェニル、ヨードフェニルなどが挙げられ得る。

【0046】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、S、Pなどのヘテロ原子を含有する任意の環又は環系を含む。ヘテロシクリルには、ヘテロアリール環又は環系（以下に列挙されるものなど）、及び非芳香族環又は環系が含まれる。非芳香族ヘテロシクリルの例としては

50

、アゼチジニル、オキサタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノなどが挙げられる。

【0047】

「ヘテロアリアル」という用語はまた、当業者によって理解される意味を有し、ピリジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チオフエニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、インダゾリル、インデニル、チオジアゾリル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ピリジニル、メチルピリジノンなどの環又は環系に1個以上のヘテロ原子を有する「アリアル」を含む。

10

【0048】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」という用語は、当該技術分野で一般に理解される最も広い意味を有し、シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、シクロアルケニル、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロアルキニル、例えば、シクロプロピニル、シクロブチニル、シクロペンチニル、シクロヘキシニル、架橋シクロアルキル、例えば、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン、ノルボランなどのヘテロ原子を含まない環、並びにヘテロ原子を含まないアリアル環を含む。

20

【0049】

列挙される基の範囲は、特定の数の炭素原子を有するそれらに含まれる全ての基を含む。例えば、「C<sub>1</sub>~4アルキル」という用語は、C<sub>1</sub>アルキル、C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>3</sub>アルキル、及びC<sub>4</sub>アルキル基を含み、「C<sub>3</sub>~8シクロアルキル」という用語は、C<sub>3</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>7</sub>シクロアルキル、及びC<sub>8</sub>シクロアルキル基を含み、「C<sub>2</sub>~8ヘテロシクリル」という用語は、C<sub>2</sub>ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>ヘテロシクリル、C<sub>4</sub>ヘテロシクリル、C<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>ヘテロシクリル、C<sub>7</sub>ヘテロシクリル、及びC<sub>8</sub>ヘテロシクリル基を含む。したがって、「C<sub>1</sub>~4アルキル」という記述は、「C<sub>1</sub>アルキル、C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>4</sub>アルキル」という記述と同等であり、「C<sub>3</sub>~8シクロアルキル」という記述は、「C<sub>3</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>8</sub>シクロアルキル」という記述と同等であり、「C<sub>2</sub>~8ヘテロシクリル」という記述は、「C<sub>2</sub>ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>ヘテロシクリル、C<sub>4</sub>ヘテロシクリル、C<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>ヘテロシクリル、C<sub>7</sub>ヘテロシクリル、C<sub>8</sub>ヘテロシクリル」という記述と同等であることが理解される。

30

【0050】

立体化学が示されない場合、名前又は構造表現は、任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物を含み、出願人は、化合物を単一の立体異性体又は立体異性体の任意の特定の混合物として特異的に特定及び主張する権利を留保する。

【0051】

40

本明細書に記載の化合物は、不斉中心を含有していてもよく、したがって、エナンチオマーとして存在し得る。本明細書の実施形態による化合物が2つ以上の非対称中心を有する場合、それらは更に、ジアステレオマーとして存在し得る。本明細書の実施形態は、実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、それらのラセミ混合物、並びにジアステレオマーの混合物としての全てのそのような可能な立体異性体を含む。いくつかの実施形態では、式は、特定の位置で決定的な立体化学なしで示される。本明細書の実施形態は、そのような式の全ての立体異性体及びその薬学的に許容される塩を含む。エナンチオマーのジアステレオマー対は、例えば、適切な溶媒からの分画結晶化によって分離されてもよく、このようにして得られたエナンチオマーの対は、従来手段によって、例えば、光学的に活性な酸若しくは塩基を分割剤として使用することによって、又はキラルHPLCカラム上

50

で個々の立体異性体に分離され得る。更に、一般式の化合物の任意のエナンチオマー又はジアステレオマーは、光学的に純粋な又は鏡像濃縮された出発材料又は既知の立体配置の試薬を使用した立体特異的又は立体選択的合成によって得ることができる。説明され、請求される本明細書の実施形態の範囲は、化合物のラセミ形態、並びに個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、及び立体異性体濃縮混合物を包含し、出願人は、任意のそのような形態の化合物を特異的に特定及び主張する権利を留保する。

#### 【0052】

本明細書に開示される化合物は、重水素化化合物などの同位体形態だけでなく、あらゆる割合の全ての立体異性体、立体構造異性体、及びそれらの混合物として存在することができ、したがって、出願人は、任意のそのような形態の化合物を特異的に特定及び主張する権利を留保する。

10

#### 【0053】

本発明のいくつかの実施形態では、1つ以上の水素原子は、重水素で置き換えられる。生理学的に活性な化合物の重水素化は、それらの代謝結果に正の影響を与えながら、それらの水素対応物の薬理学的プロファイルを保持するという利点を提供することが十分に確立されている。本発明の化合物において、1つ以上の水素を重水素で選択的に置き換えることは、その全ての水素対応物と比較して、化合物の安全性、忍容性及び有効性を改善することができる。

#### 【0054】

重水素を化合物に組み込むための方法は、十分に確立されている。当該技術分野で確立された代謝研究を使用して、本発明の化合物を試験して、重水素同位体の選択的配置のための部位を特定することができ、同位体は代謝されない。更に、これらの研究では、代謝の部位を重水素原子が配置される場所として特定する。

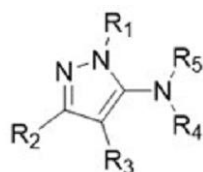
20

#### 【0055】

化合物

本発明のいくつかの実施形態は、式1によって表される化合物であって、

#### 【化2】



式1

30

式中、

$R_1$  が、任意選択的に置換された  $C_{1\sim4}$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_{3\sim8}$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $C_{5\sim10}$  アリール、任意選択的に置換された  $C_{2\sim8}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換された  $C_{2\sim8}$  ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された  $-C(O)NHC_{1\sim4}$  アルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $-C(O)NH_2$ 、 $-N(C_{1\sim4}$  アルキル) $_2$ 、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{5\sim10}$  アリール、及び  $C_{5\sim10}$  ハロアリールからなる群から選択され、

40

$R_2$  が、H、ハロゲン、任意選択的に置換された  $C_{1\sim8}$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_{1\sim8}$  ハロアルキル、任意選択的に置換された  $-OC_{1\sim8}$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_{2\sim8}$  アルカノイル、任意選択的に置換された  $C_{3\sim10}$  シクロアルキル、任意選択的に置換されたベンゾ ( $C_{3\sim8}$  シクロアルキル)、任意選択的に置換された  $C_{5\sim10}$  アリール、任意選択的に置換されたベンゾイル、任意選択的に置換された  $-OC_{5\sim10}$  アリール、任意選択的に置換された  $C_{2\sim8}$  ヘテロアリール、又は任意選択的に置換された  $-OC_{2\sim8}$  ヘテロアリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $CO_2H$ 、 $C_{1\sim4}$  アルキル、 $C_{1\sim4}$  ヒドロキシアル

50

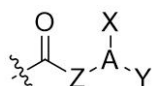
キル、 $C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$  アルキル、 $-OC_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$  ハロシクロアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-SO_2C_1 \sim 4$  アルキル、 $-SO_2C_1 \sim 4$  ハロアルキル、 $C_5 \sim 10$  アリール、及び  $C_5 \sim 10$  ハロアリール、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NC_1 \sim 4$  アルキル、又は任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロシクリルからなる群から選択され、

$R_3$  が、H、ハロゲン、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 8$  ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された  $C_5 \sim 10$  アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、 $N(R_7)(R_8)$  からなる群から選択され、 $R_7$  及び  $R_8$  が、独立して、H 又は  $C_1 \sim 4$  アルキルであり、 $R_7$  及び  $R_8$  が任意選択的に接続して、環、CN、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキル、及び  $C_1 \sim 4$  ハロアルキルを形成し、

$R_4$  が、H、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、又は  $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキルであり、

$R_5$  が、

【化 3】



であり、

A が、 $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$  ビシクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、 $C_5 \sim 10$  アリール、又は  $C_2 \sim 8$  ヘテロアリールであり、

X が、H、F、Cl、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $-OC_1 \sim 6$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された  $C_5 \sim 10$  アリールであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_1 \sim 3$  ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$  アルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$  ハロシクロアルキル、及び CN からなる群から選択され、

Y が、H、ハロゲン、OH、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 3$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $-OC_1 \sim 3$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 3$  ハロアルキル、又は任意選択的に置換された  $-OC_1 \sim 3$  ハロアルキルであり、各々の任意選択的な置換基が、独立して、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 3$  アルキル、 $C_1 \sim 3$  ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$  アルキル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$  ハロシクロアルキル、及び CN からなる群から選択され、

Z が、結合、 $C(R_6)_2$ 、 $NR_6$ 、O、 $C(R_6)_2NR_6$ 、 $C(R_6)_2O$ 、 $NR_6C(R_6)_2$ 、又は  $OC(R_6)_2$  であり、

$R_6$  が、H、 $C_1 \sim 3$  アルキル、又は  $C_1 \sim 4$  ヒドロキシアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0056】

式 1 のいくつかの実施形態では、 $R_1$  は、 $C_1 \sim 4$  アルキル又は  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであってもよく、各々が上述のように任意選択的に置換されている。

【0057】

いくつかの実施形態では、 $R_2$  は、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 10$  シクロアルキルであってもよい。

【0058】

いくつかの実施形態では、 $R_3$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル又は  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであってもよく、各々が上述のように任意選択的に置換されている。

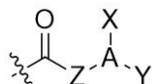
【0059】

いくつかの実施形態では、 $R_4$  は、H であってもよい。

## 【0060】

いくつかの実施形態では、 $R_5$  は、

## 【化4】



であってもよく、 $A$  は、 $C_1 \sim 8$  アルキル又は  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであってもよい。

## 【0061】

式1のいくつかの実施形態では、

$R_1$  が、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル又は任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであってもよく、

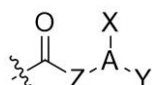
$R_2$  が、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルであってもよく、

$R_3$  が、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 4$  アルキル又は任意選択的に置換された  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルであってもよく、

$R_4$  が、 $H$  であってもよく、

$R_5$  が、

## 【化5】



であってもよく、

$A$  が、 $C_1 \sim 4$  アルキル又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルであってもよく、

$X$  が、 $H$ 、 $F$ 、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル又は任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであってもよく、

$Y$  が、 $H$  又はハロゲンであってもよく、

$Z$  が、結合、 $C(R_6)_2$ 、 $NR_6$ 、及び  $O$  であってもよく、 $R_6$  が、上に定義された通りであってもよい。

## 【0062】

式1のこれらの実施形態のいくつかでは、 $R_1$  は、任意選択的に置換された  $C_1 \sim 4$  アルキルであってもよい。いくつかの他の実施形態では、 $R_1$  は、任意選択的に置換された  $C_3 \sim 8$  シクロアルキルであってもよい。 $R_2$  が、少なくとも1個の  $F$  で置換された  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルであってもよい。 $R_3$  が、 $C_1 \sim 4$  アルキル又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルであってもよい。

## 【0063】

式1の範囲に関して、置換基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$ 、及び  $Z$  のいずれかの定義に列挙される各化学基を、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$ 、及び  $Z$  から選択される任意の他の置換基について列挙される任意の化学基と組み合わせてもよい。したがって、それらの定義に基づいて  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$ 、及び  $Z$  の各々から選択される任意の基は、本発明の概念の範囲内に入る式1の垂属を形成してもよい。実用的な理由から、そのような組み合わせの全ての可能性は、本明細書に明示的に記載されていないが、式1の説明に基づいて、当業者は、置換基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$ 、及び  $Z$  の任意の可能な組み合わせを含む式1の任意の垂属が式1の範囲内にあり、したがって、本発明の概念の一部であることを容易に理解するであろう。

## 【0064】

式1のいくつかの実施形態は、表1に示される化合物1～574、又はその薬学的に許容される塩によって更に示される。

## 【0065】

いくつかの実施形態では、表1に示される化合物1～574のうちのいずれか1つ、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

## 【0066】

## 薬学的組成物

本明細書の実施形態は、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその許容される塩、例えば、式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を対象とする。そのような化合物及び好適な担体を含有する薬学的製剤は、有効量の本発明の化合物を含む様々な形態（限定されないが、固体、溶液、粉末、流体エマルション、流体懸濁液、半固体、及び乾燥粉末を含む）であり得る。活性成分が、薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、保湿剤、湿潤剤、可溶化剤、酸化防止剤、防腐剤などとともにそのような製剤に含まれ得ることも当該技術分野で知られている。投与のための手段及び方法は当該技術分野で既知であり、技術者は、ガイダンスのために様々な薬理学的参考文献を参照することができる。例えば、Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979)、及び Goodman & Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980)（そのいずれも、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参考とすることができる。

10

## 【0067】

いくつかの実施形態では、式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩の単一単位用量は、約0.1mg～約1,500mg、約1mg～約1,500mg、約10mg～約1,500mg、約50mg～約1,500mg、約75mg～約1,500mg、約100mg～約1,500mg、約125mg～約1,500mg、約150mg～約1,500mg、約175mg～約1,500mg、約200mg～約1,500mg、約225mg～約1,500mg、約250mg～約1,500mg、約275mg～約1,500mg、約300mg～約1,500mg、約400mg～約1,500mg、約450mg～約1,500mg、約500mg～約1,500mg、約600mg～約1,500mg、約700mg～約1,500mg、約800mg～約1,500mg、約1,000mg～約1,500mg、及び約1,200mg～約1,500mgからなる群から選択される。

20

## 【0068】

いくつかの実施形態では、式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩の単一単位用量は、約25mg～約5,000mg、約50mg～約5,000mg、約100mg～約5,000mg、約150mg～約5,000mg、約200mg～約5,000mg、約250mg～約5,000mg、約300mg～約5,000mg、約400mg～約5,000mg、約450mg～約5,000mg、約100mg～約3,000mg、約150mg～約3,000mg、約200mg～約3,000mg、約250mg～約3,000mg、約300mg～約3,000mg、約400mg～約3,000mg、約450mg～約3,000mg、約100mg～約1,000mg、約150mg～約1,000mg、約200mg～約1,000mg、約250mg～約1,000mg、約300mg～約1,000mg、約400mg～約1,000mg、約450mg～約1,000mg、約500mg～約1,000mg、及び約600mg～約1,000mgからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、単一単位用量の量は、10mg/日～1,500mg/日、又は約100mg/日～600mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、そのような単一単位用量は、1日1回、又は1日当たり複数回、例えば、1日当たり2回、又は1日当たり3回、投与されてもよい。

30

40

## 【0069】

いくつかの実施形態では、単一単位用量は、薬学的に許容される担体を更に含む。

## 【0070】

化合物は、注射、例えば、ボーラス注射又は連続注入による非経口投与又は静脈内投与のために製剤化され得る。注射のための製剤は、単位剤形で、例えば、添加された防腐剤

50

とともに、アンプル中又は複数回用量容器中で提供され得る。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁剤、安定剤、及び／又は分散剤などの製剤化剤を含有し得る。

#### 【0071】

注射用調製物は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としてのものであり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒は、特に、水、リンゲル溶液、及び等張性塩化ナトリウム溶液である。

#### 【0072】

他の実施形態としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒を含む、経口投与のための固体剤形として製剤化される、上述のように調製された化合物が挙げられる。そのような実施形態では、活性化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの1つ以上の不活性希釈剤と混合され得る。かかる剤形はまた、通常の慣行として、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含んでもよい。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよく、更に腸溶性コーティングで調製することができる。

#### 【0073】

固体剤形での本発明の組成物の調製は、様々なものであってもよい。例えば、一実施形態では、液体又はゼラチン製剤は、上記のような化合物を組み合わせ、増粘剤を液体混合物に添加してゼラチンを形成することによって調製され得る。次いで、ゼラチンを単位剤形にカプセル化して、カプセルを形成してもよい。別の例示的な実施形態では、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤と混合されて錠剤を形成し得る固体のために、上述のように調製された化合物の油性調製物を凍結乾燥してもよい。

#### 【0074】

本発明の化合物の経口投与に有用であり得る更なる実施形態には、液体剤形が含まれる。そのような実施形態では、液体投薬量は、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及び水などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有するエリキシルを含み得る。かかる組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、並びに甘味剤、香味剤、及び芳香剤も含み得る。

#### 【0075】

なお更なる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、デポ調製物として製剤化され得る。かかる長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下又は筋肉内）によって、又は筋肉内注射によって投与され得る。デポ注射は、約1～約6ヶ月間隔、又はより長い間隔で投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー材料若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）若しくはイオン交換樹脂とともに、又は例えば、難溶性の誘導体として、例えば、難溶性の塩として製剤化され得る。

#### 【0076】

##### 使用方法

本発明のいくつかの実施形態は、疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、疾患又は障害が、Kv7関連障害、KCNQサブユニットに関連する障害、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害、神経変性疾患、Kv7.2ホモマーの活性化から利益を受け得る疾患若しくは障害、神経発達疾患若しくは障害、又はCA群の疾患若しくは障害から選択される、方法に関する。

#### 【0077】

本発明のいくつかの実施形態は、Kv7関連障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。Kv7関連障害は、てんかん、新生児スパズム、疼痛、片頭痛、神経伝達物質放出の障害、平滑筋伸縮性の障害、ジスキネジア、ジストニ

10

20

30

40

50

ア、躁病、聴覚障害、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、持続性疼痛、がん疼痛、術後疼痛、不安症、物質乱用、統合失調症、膀胱障害、血管障害、耳鳴、良性家族性新生児発作、てんかん、減少した基底M電流（及びその後の神経過興奮性）を介した神経学的疾患、感覚神経聴覚障害、知的障害、てんかん性脳症、治療抵抗性てんかん、皮質萎縮症、神経学的障害、ヒブスアリスミアを伴う乳児スパズム、ミオクロニー強直発作、ミオクロニー発作、強直発作、意識障害を伴う欠伸及び焦点起始発作、知的障害又はてんかん性脳症を伴う先天性神経学的障害、良性家族性新生児けいれん、重症てんかん性脳症、非症候性知的障害又はてんかん性脳症の表現型を伴う先天性神経学的障害、新生児スパズム、新生児発作、てんかん性脳症、良性家族性新生児けいれん1型、良性家族性新生児発作1、低酸素性虚血性損傷と関連する新生児発作、てんかん性スパズム、てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症7、精神運動発達の遅れを伴う早期乳児てんかん性脳症、全般強直発作、異常な淡蒼球の形態、無呼吸、脳浮腫、ジストニア、顔面紅斑、筋緊張低下、熱性発作、脳梁の低形成、ヒブスアリスミア、焦点間代発作、全般強直間代発作、ミオキミア、痙性四肢麻痺、婦人科系障害、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Kv7関連障害は、てんかん、新生児スパズム、疼痛、片頭痛、神経伝達物質放出の障害、平滑筋伸縮性の障害、ジスキネジア、ジストニア、躁病、聴覚障害、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、持続性疼痛、がん疼痛、術後疼痛、不安症、物質乱用、統合失調症、膀胱障害、血管障害、耳鳴、前頭側頭型認知症（FTD）、家族性FTD、又は筋萎縮性側索硬化症から選択される。複数の実施形態では、そのような化合物は、本明細書に記載の薬学的組成物で投与されてもよい。

10

20

#### 【0078】

いくつかの実施形態では、婦人科系障害は、早期分娩、産後出血、子宮弛緩、子宮穿孔、子宮過剰刺激、月経過多、子宮出血、機能性子宮出血、月経困難症、及び子宮内膜症からなる群から選択される。

#### 【0079】

KCNQ遺伝子は、5種類のKv7カリウムチャネルサブユニット（1～5）をコードする。機能的Kv7カリウムチャネルは、ホモテトラマー又はヘテロテトラマーとして配置されたこれらの5種類のサブユニットの組み合わせを使用して組み立てることができる。KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4、及びKCNQ5は、神経系において発現され、神経興奮性を伴う一連の障害に関連している。

30

#### 【0080】

本明細書の実施形態は、KCNQサブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ2サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ3サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ4サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ5サブユニットに関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。

40

#### 【0081】

本明細書の実施形態は、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害は、KCNQ2変異に関連す

50

る障害である。いくつかの実施形態では、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害は、KCNQ3変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害は、KCNQ4変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害は、KCNQ5変異に関連する障害である。いくつかの実施形態では、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害であって、KCNQサブユニットにおける変異に関連する障害が、KCNQ2変異に関連する障害、KCNQ3変異に関連する障害、KCNQ4変異に関連する障害、又はKCNQ5変異に関連する障害、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、障害。

#### 【0082】

本明細書の実施形態は、KCNQ2サブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ3サブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ4サブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。本明細書の実施形態は、KCNQ5サブユニットにおける変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。

#### 【0083】

本明細書に記載の化合物は、Kv7カリウムチャネルを活性化することが示されている。Kv7カリウムチャネルをコードする遺伝子であるKCNQ3における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、KCNQ3変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。KCNQ3変異に関連する障害は、良性家族性新生児発作、てんかん、減少した基底M電流（及びその後の神経過興奮性）を介した神経学的疾患、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

#### 【0084】

本明細書に記載の化合物は、Kv7カリウムチャネルを活性化することが示されている。Kv7カリウムチャネルをコードする遺伝子であるKCNQ4における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、KCNQ4変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。KCNQ4変異に関連する障害は、感覚神経聴覚障害である。

#### 【0085】

本明細書に記載の化合物は、Kv7カリウムチャネルを活性化することが示されている。Kv7カリウムチャネルをコードする遺伝子であるKCNQ5における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、KCNQ5変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。KCNQ5変異に関連する障害は、知的障害、てんかん性脳症、治療抵抗性てんかん、皮質萎縮、神経学的障害、ヒプスアリスミアを伴う乳児スパズム、ミオクロニー強直発作、ミオクロニー発作、強直発作、意識障害を伴う欠神及び焦点起始発作、知的障害又はてんかん性脳症を伴う先天性神経学的障害、良性家族性新生児けいれん、重症てんかん性脳症、非症候性知的障害又はてんかん性脳症の表現型を伴う先天性神経学的障害、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

## 【0086】

本明細書に記載の化合物は、Kv7カリウムチャネルを活性化することが示されている。Kv7カリウムチャネルをコードする遺伝子であるKCNQ2における変異は、広範な障害を引き起こす。本明細書の実施形態は、KCNQ2変異に関連する障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。KCNQ2変異に関連する障害は、新生児スパズム、新生児発作、てんかん、良性家族性新生児てんかん（KCNQ2-BFNE）、てんかん性脳症（KCNQ2-NEE）、良性家族性新生児けいれん1型（BFNC）、良性家族性新生児発作1（BFNS1）、低酸素性虚血性損傷と関連する新生児発作、てんかん性スパズム、てんかん性脳症、早期乳児てんかん性脳症7（EIEE7）、精神運動発達の遅れを伴う早期乳児てんかん性脳症、全般強直発作、異常な淡蒼球の形態、無呼吸、脳浮腫、ジストニア、顔面紅斑、筋緊張低下、熱性発作、脳梁の低形成、ヒプスアリスミア、焦点間代発作、全般強直間代発作、ミオキミア、痙性四肢麻痺、及びそれらの組み合わせから選択される。複数の実施形態では、そのような化合物は、本明細書に記載の薬学的組成物で投与されてもよい。

10

## 【0087】

実施形態は、対象における細胞の過興奮性に関連する状態を治療するための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、過興奮性が治療される、方法を対象とする。

20

## 【0088】

実施形態は、対象におけるKv7関連障害を治療するための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、その障害の症状が、Kv7カリウムチャネルの活性化に起因して緩和又は改善される、方法を対象とする。

## 【0089】

実施形態は、対象における神経変性疾患を治療するための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、神経変性疾患が治療される、方法を対象とする。式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、神経変性疾患の症状を呈する任意の個体、又は神経変性疾患の素因を有する個体に投与されてもよい。式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を使用して治療され得る神経変性疾患の非限定的な例としては、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、代謝誘導性神経学的損傷、アルツハイマー病、ピック病、老年性認知症、加齢関連認知機能障害、血管性認知症、多発梗塞性認知症、レビー小体型認知症、神経変性認知症、前頭側頭型認知症（FTD）、家族性FTD、神経変性運動障害、運動失調、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、発作障害、運動ニューロン障害又は疾患、炎症性脱髄性障害、パーキンソン病、肝性脳症、慢性脳症、慢性脳炎、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

30

## 【0090】

実施形態は、神経変性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、神経変性疾患が治療される、方法を対象とする。複数の実施形態では、対象は、明確なALSを有する対象であり、約18ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、約72µM/L以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミペキソールの併用投与、及びこれらの組み合わせを有する。

40

## 【0091】

実施形態は、筋萎縮性側索硬化症を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。

50

## 【0092】

実施形態は、明確な筋萎縮性側索硬化症を有すると診断された対象において筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。複数の実施形態では、明確な筋萎縮性側索硬化症は、E L E s c o r i a l 診断基準によって定義される通りである。複数の実施形態では、対象は、明確なALS、約18ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、約72  $\mu\text{M}/\text{L}$ 以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミベキソールの併用投与、及びこれらの組み合わせを有する対象である。

## 【0093】

実施形態は、筋萎縮性側索硬化症を治療することを必要とする対象においてそれを行うための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象が、明確な筋萎縮性側索硬化症を有する対象、四肢発症性筋萎縮性側索硬化症を有する対象、球麻痺性筋萎縮性側索硬化症を有する対象、約18ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間を有する対象、高レベルの血漿クレアチニンを有する対象、低い炭酸水素塩レベルを有する対象、リルゾールの併用投与を有する対象、デクスプラミベキソールの併用投与を有する対象、及びそれらの組み合わせから選択され、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。特定の実施形態では、本方法は、筋萎縮性側索硬化症に関連する任意の臨床的特徴について上述の対象をモニタリングすることを更に含む。特定の実施形態では、本方法は、筋萎縮性側索硬化症の診断時に、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を用いた療法を開始することを更に含む。特定の実施形態では、対象は、筋萎縮性側索硬化症の症状を呈する。特定の実施形態では、対象は、明確な筋萎縮性側索硬化症を有するか、おそらく筋萎縮性側索硬化症を有するか、筋萎縮性側索硬化症を有する可能性があるか、又は筋萎縮性側索硬化症が疑われる。

## 【0094】

実施形態は、明確な筋萎縮性側索硬化症を有すると診断された対象において筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症が治療される、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、明確な筋萎縮性側索硬化症は、E L E s c o r i a l 診断基準の存在、約18ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、四肢発症性筋萎縮性側索硬化症、約72  $\mu\text{M}/\text{L}$ 以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミベキソールの併用投与、36.0より大きなALSFRS-Rスコア、1ヶ月当たり0.8ポイント以上の試験前進行率、102.0以下の予測される安静時肺活量 (relaxed (slow) vital capacity (SVC)) 率、10.0ポイントを超えるALSFRS-R巧緻運動ドメインスコア、9.0ポイントを超えるALSFRS-R嚥下ドメインスコア、8.0ポイントを超えるALSFRS-R粗大運動ドメインスコア、舌の異常な神経学的検査、咽頭、喉頭及び嚥下の異常な神経学的検査、下肢の異常な神経学的検査、上肢の異常な神経学的検査、上腕三頭筋の異常な神経学的検査、筋肉量及びバルクの異常な神経学的検査、上腕二頭筋の異常な神経学的検査、異常な神経学的検査、81.0拍/分を超える脈拍数、82.0 mmHgを超える拡張期血圧、117.0 mmHg以下の収縮期血圧、72.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超えるクレアチニン値、1.090  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下のリン値、248.0  $\times 10^9$ 個の細胞/ $\text{L}$ 以下の血小板数、5.3 mmol/L以下のコレステロール値、161.0 U/L以下の乳酸デヒドロゲナーゼ値、184.0 U/L以下のクレアチンホスホキナーゼ値、21.6 mmol/L以下の重炭酸塩値、1.4 mmol/L以下のトリグリセリドレベル、320.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上の尿酸レベル、37.0 U/L以上のガンマーグルトタミルトランスフェラーゼ (GGT) レベル、6.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下の総ビリルビンレベル、5.5以下の尿pH、又はそれらの任意の組み合わせである。

## 【0095】

10

20

30

40

50

実施形態は、筋萎縮性側索硬化症の症状を呈する対象において筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、筋萎縮性側索硬化症の症状が治療される、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、対象は、明確な筋萎縮性側索硬化症、約18ヶ月未満の筋萎縮性側索硬化症症状発症期間、四肢発症性筋萎縮性側索硬化症、約72  $\mu\text{M}/\text{L}$ 以上の血漿クレアチニンレベル、リルゾールの併用投与、デクスプラミペキソールの併用投与、36.0より大きなALSFRS-Rスコア、1ヶ月当たり0.8ポイント以上の試験前進行率、102.0以下の予測される安静時肺活量(SVC)率、10.0ポイントを超えるALSFRS-R巧緻運動ドメインスコア、9.0ポイントを超えるALSFRS-R嚥下ドメインスコア、8.0ポイントを超えるALSFRS-R粗大運動ドメインスコア、舌の異常な神経学的検査、咽頭、喉頭及び嚥下の異常な神経学的検査、下肢の異常な神経学的検査、上肢の異常な神経学的検査、上腕三頭筋の異常な神経学的検査、筋肉量及びバルクの異常な神経学的検査、上腕二頭筋の異常な神経学的検査、異常な神経学的検査、81.0拍/分を超える脈拍数、82.0 mmHgを超える拡張期血圧、117.0 mmHg以下の収縮期血圧、72.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超えるクレアチニン値、1.090  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下のリン値、248.0  $\times 10^9$ 個の細胞/ $\text{L}$ 以下の血小板数、5.3 mmol/ $\text{L}$ 以下のコレステロール値、161.0 U/ $\text{L}$ 以下の乳酸デヒドロゲナーゼ値、184.0 U/ $\text{L}$ 以下のクレアチンホスホキナーゼ値、21.6 mmol/ $\text{L}$ 以下の重炭酸塩値、1.4 mmol/ $\text{L}$ 以下のトリグリセリドレベル、320.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上の尿酸レベル、37.0 U/ $\text{L}$ 以上のガンマーグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)レベル、6.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下の総ビリルビンレベル、5.5以下の尿pH、又はそれらの任意の組み合わせから選択される臨床的特徴を呈する。

10

20

#### 【0096】

本明細書に記載される実施形態は、Kv7.2ホモマーの活性化から利益を受け得る疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、発達疾患又は障害であり、出生前、新生児、乳児期、小児期早期、青年期、及び成人期早期に診断される。特定の実施形態では、ヒト対象は、出生前に診断される。特定の実施形態では、新生児は、ほぼ出生時～約1週間、又は約1週間～約1ヶ月で診断される。特定の実施形態では、乳児は、ほぼ出生時～約1週間、約1週間～約1ヶ月、約1ヶ月～約12ヶ月で診断される。特定の実施形態では、対象は、ほぼ出生～約12ヶ月の乳児である。特定の実施形態では、対象は、胎児であり、子宮内で治療される。特定の実施形態では、対象は、約1歳～約12歳の小児である。

30

#### 【0097】

本明細書に記載される実施形態は、神経発達疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。複数の実施形態では、疾患又は障害は、生涯の早い時期、約0日～約1年の間に生じる。新生児の脳は、発達の早い段階で変化を受けており、この敏感な時期に変化の影響を受けやすくなる。げっ歯類における研究は、KCNQ2発現が、障害の早い時期にKCNQ3よりも優勢であることを示す。KCNQ3の遅延発現は、KCNQ2/KCNQ3ヘテロマーと比較して、KCNQ2ホモマーのより大きな形成をもたらす。本明細書に記載される実施形態では、発達疾患又は障害を治療する方法は、細胞の電氣的バランスを回復するか、又はKCNQ2とは無関係の遺伝子若しくは機構によって引き起こされる過興奮性を正常化するのに有効である。特定の実施形態では、神経発達疾患又は障害は、アンジェルマン症候群、新生児禁断症候群、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、睡眠時電氣的重積症、大田原症候群、自閉スペクトラム症、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、レット症候群、ヒルシュブルング病(HSCR)、ウエスト症候群、脳症を伴うSCN8A関連てんかん(EIEE13)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(EIMS)、常染色体優性夜

40

50

間前頭葉てんかん (ADNFLE)、ドゥース症候群、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0098】

本明細書に記載される実施形態は、アンジェルマン症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。アンジェルマン症候群は、神経系の正常な発達に役割を果たすUBE3A遺伝子の機能の喪失によって引き起こされる。患者は、精神遅滞、異常な歩行、発話障害、発作、並びに頻繁な笑い、笑顔、及び興奮性を含む不適切な幸福な態度を呈する。それらは典型的には、抗けいれん薬で治療される。本明細書に記載の化合物は、アンジェルマン症候群に関連する発作の治療に有効である。

10

【0099】

本明細書に記載される実施形態は、新生児禁断症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。新生児禁断症候群は、子宮内での曝露による薬物依存を伴う出生児に見られる。出生時に、発作を含む離脱症状を経験することがある。アヘン剤からの離脱は、興奮性伝達の変化を引き起こす可能性がある。本明細書に記載の化合物は、興奮性を逆転させ、離脱症状を改善する。

【0100】

本明細書に記載される実施形態は、早期ミオクロニー脳症、ランドウ・クレフナー症候群、及び睡眠時電氣的重積症を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。早期ミオクロニー脳症は、複数の寄与因子を有する障害の早い時期の発作を呈する乳児において診断される。発作は、標準療法で治療抵抗性であり、予後が不良である。本明細書に記載の化合物は、早期ミオクロニー脳症の治療に有効である。

20

【0101】

本明細書に記載される実施形態は、大田原症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。大田原症候群(OS)又は早期乳児てんかん性脳症(EEEE)は、典型的には、生後1~3ヶ月の間に明らかになるまれな種類のてんかんである。OSは、KCNQ2を含む、脳奇形、代謝障害、及び遺伝子変異によって引き起こされ得る。乳児は、主に強直発作を有するが、部分的な発作を経験することもあり、まれにミオクロニー発作を経験することもある。この障害を有するほとんどの乳児は、大脳半球の一部又は全ての著しい未発達を示す。大田原症候群を有する乳児のEEGは、高電圧スパイク波放電に続いて活動が少ないという特徴的なパターンが明らかである。このパターンは、「バーストサプレッション」として知られている。大田原症候群の経過は、重度の進行性である。発作は、より頻繁になり、身体的発達及び認知的発達の遅延を伴う。乳児期に死亡する小児もいれば、生き残るが深刻な障害を持つ小児もいる。成長するにつれて、一部の小児はウエスト症候群又はレノックス・ガストー症候群などの他のてんかん性障害に進行する。疾患の早期発症に起因して、Kv7チャネル活性化剤は、この疾患の有効な治療選択肢である。

30

40

【0102】

本明細書に記載される実施形態は、自閉スペクトラム症を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。いくつかの電位依存性カリウムチャネルは、KCNQ3遺伝子の変異及び切断を含む自閉症患者に関与している。Kv7機能の調節障害は、発作を促進し、自閉症表現型を引き起こし得る正常な発達を損なう。自閉スペクトラム症(ASD)は、コミュニケーション及び行動に影響を与える発達障害である。自閉症は、どの年齢でも診断することができるが、症状は一般的に生後2年以内に現れるため、「発達障害」と言われている。精神障害を診断するために使用されるAmerican Psychiatric Associationによって作成されたガイドで

50

あるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)によれば、ASDを有する人々は、1) 他者とのコミュニケーション及び交流の困難さ、2) 興味の限局及び反復行動、並びに3) 学校、職場、及びその他の生活領域で適切に機能する人々の能力を損なう症状を有する。自閉症は、人々が経験する症状の種類及び重症度に大きなばらつきがあるため、「スペクトラム」障害として知られている。本明細書に記載の化合物は、正常な発達に必要なシナプス伝達を回復させる。

#### 【0103】

本明細書に記載される実施形態は、ドラベ症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。電位依存性ナトリウムチャンネルをコードするSCN1A遺伝子における変異は、ドラベ症候群では一般的である。変異は、ナトリウム電流の低下を引き起こし、GABA作動性抑制ニューロンの過興奮性を引き起こし、てんかんを引き起こす。より最近では、KCNQ2変異がドラベ症候群の臨床像に寄与することが見出されている。ドラベ症候群は、以前は乳児の重症ミオクロニーてんかん(SMEI)として知られており、乳児期に発症し、成人期まで持続する顕著な神経発達、運動、認知、及び行動の結果を伴う、まれな治療抵抗性発達性てんかん性脳症である。ドラベ症候群は、小児の生後1年以内の長期の発熱性及び非発熱性の発作を特徴としている。この疾患は、ミオクロニー発作及び部分発作、精神運動遅延、及び運動失調などの他の発作型へと進行する。この疾患は、認知障害、行動障害、及び運動障害を特徴とする。行動障害には、多動性及び衝動性が含まれることが多く、更にまれな症例では、自閉症のような行動が含まれる。ドラベ症候群の人々が経験する発作は、患者が年齢を重ねるにつれて悪化する。本明細書に記載の化合物は、これらのニューロンにおける興奮及び阻害のバランスを回復させることによって、ドラベ症候群に有効である。

#### 【0104】

本明細書に記載される実施形態は、レノックス・ガストー症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。レノックス・ガストー症候群(LGS)は、多因子的原因を伴う重篤で複雑でまれな小児発症てんかんである。証拠は、発達中の皮質興奮性が疾患に寄与することを示唆している。興奮性の変化は、脳損傷に対して続発性である可能性がある。レノックス・ガストー症候群の症状は、通常、乳児期又は小児期に始まり、ほとんどの場合、3～5歳である。罹患した小児は、いくつかの異なる種類の発作を経験し、最も一般的には脱力発作、強直発作、及び非定型の欠神発作を経験する。強直発作は、筋緊張と筋肉のこわばりの増加を引き起こす。それらは、軽度の異常(例えば、身体のわずかな曲がり、呼吸の短時間の中断、又は顔の筋肉スパズム)、並びに腕及び脚の屈曲又は伸展などのより重大な問題を引き起こす可能性のある持続的な筋肉収縮を特徴とする。強直発作は、通常短時間(数秒から1分間続く)であり、睡眠中の夜間に特に一般的だが、日中にも発生する可能性がある。脱力発作は、突然の筋緊張の喪失及び跛行を引き起こす。頭部の低下やうなずき、姿勢の問題、突然の転倒を引き起こす可能性がある。脱力発作は、ドロップアタックとしても知られる。脱力発作は、意識に部分的にしか影響しない可能性があり、通常は数秒しか続かない。非定型の欠神発作は、非典型的な不在発作は、通常、非応答製の凝視を特徴とする意識不明の期間に関連する。欠神発作は、通常、突然始まり、突然終わり、罹患した個人は通常、エピソードの記憶を持たずに活動を再開する。欠神発作は、けいれんを引き起こさず、気づかれないほど軽度である可能性がある。通常、数秒間しか持続しない。レノックス・ガストー症候群を有する小児はまた、認知機能障害、発達のマイルストーン到達の遅延、並びに多動性及び過敏性から自閉症症状及び精神病に至るまでの行動上の問題を発症する可能性がある。LGSの予後は悪く、小児期の死亡率は5%であり、成人期までの持続的な発作を有する(80%～90%)。一般的に、診断には、複数の全般性発作型、EEG上のゆっくりとした棘徐波結合パターン(2.5Hz未満)、及び認知機能障害といった3つの所見が必要であ

る。本明細書に記載の化合物は、脳の興奮性を正常化し、発作を低減し、発達結果を改善し、行動上の問題を低減し得る。

【0105】

本明細書に記載される実施形態は、レット症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。レット症候群は、主に女兒に起こるまれな遺伝性神経学的障害である。患者は、生後早い段階では正常に見えるが、その後、歩行、発作、及び知的障害の問題の出現に伴い、成長及び発達が遅くなる。多くの症例は、他の多くの遺伝子の機能を制御し、神経細胞の正常な機能を破壊すると考えられているMECP2遺伝子の変異を伴う。臨床診断時に、患者は、KCNQ2を含む他の遺伝子に変異を有することが見出された。本明細書に記載の化合物は、レット症候群に対する有効な治療である。

10

【0106】

本明細書に記載される実施形態は、ヒルシュスプルング病(HSCR)を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ヒルシュスプルング病は、新生児の腸運動をさせる能力に影響を与える状態である。原因は不明であるが、結腸内の神経細胞を適切に形成しないようにする遺伝子変異に関連していると考えられており、したがって収縮性が悪く、腸運動が少ない。Kv7チャンネルは、平滑筋で発現し、これらの細胞の興奮の制御に寄与する。より最近では、HSCR患者においてKv7発現が低下することが観察されている。本明細書に記載の化合物は、これらの細胞を活性化し、正常な収縮性を可能にする神経機能を回復させる。

20

【0107】

本明細書に記載される実施形態は、ウエスト症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ウエスト症候群は、人生の早い段階で発生するてんかん性スパズム及び知的障害を特徴とする。多くの症例で、乳児スパズム(infantile spasm)には、不整脈、混沌とした無秩序な脳活動も含まれる。診断は臨床的であり、ミオクローヌス反射、発達退行、及び特徴的なEEGパターンの組み合わせである。その全てが発作障害を引き起こす構造的、代謝的、遺伝的原因を含む多くの根本的な原因が存在する。疾患の早期発症に起因して、本明細書に記載の化合物は、この疾患のための有効な治療選択肢である。

30

【0108】

本明細書に記載される実施形態は、脳症を伴うSCN8A関連てんかん(EIEE13)を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。EIEE13は、再発性発作、異常な脳機能、及び知的障害を特徴とし、症状は乳児期に始まる。発作の頻度は、1日当たり数百人に達するほど多い場合があり、現在の抗てんかん薬には応答しない。EIEE13は、SCN8A遺伝子の変異によって引き起こされ、結果としてNav1.6機能の増加を引き起こす。Nav1.6活性の増加は、脳内のニューロンの興奮を引き起こす。本明細書に記載の化合物は、重要な神経発達期間中に、脳内の興奮性を低減し、正常な脳機能を回復させる。

40

【0109】

本明細書に記載される実施形態は、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(EIMFS)を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(EIMFS)は、乳児期の遊走性部分てんかん、乳児期の遊走性部分てんかん、及び乳児期の悪性遊走性部分てんかんとも称される。EIMFSは、生後数週間以内に発作が始まる、まれなてんかん症候群である。発作は局所的であるが、脳の様々な部分に移動する。発作の間、自律神経の変化(呼吸停止、青く変色、発汗、

50

しゃっくり)が頻繁に見られる。EIMFSは、EIMFS症例の40%を占めるKCNT1カリウムチャネルを含むいくつかの遺伝子の変異に関連している。KCNT1チャネルは、静止膜電位及びニューロン発火に寄与する。本明細書に記載の化合物は、EIMFSの治療に有効である。

#### 【0110】

本明細書に記載される実施形態は、常染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ADNFLEは、小児期の早い段階から始まるてんかんの珍しい形態である。発作は、典型的には、睡眠中の夜間に発生する。発作は群発する傾向があり、突然の反復運動及び発声を呈することがある。ADNFLEは、神経細胞と脳との間のシグナル伝達において重要な役割を果たすニコチン性アセチルコリン受容体をコードする遺伝子の変異によって引き起こされる。ニューロンネットワークの破壊は、発作に関連する。Kv7活性化は、この重要な発達期間中に正常な脳機能を回復し、発作を防止することができる。本明細書に記載の化合物は、ADNFLEの治療に有効である。

10

#### 【0111】

本明細書に記載される実施形態は、ドゥース症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を対象とする。ドゥース症候群は、ミオクロニー脱力発作(MAE)としても知られており、発症が2~6歳の間に一般的に起こる、女児よりも男児に影響を及ぼすことが多い、幼少期のてんかん症候群である。ドゥース症候群を有する小児は、ドロップアタックを含む複数の発作型を発症する。小児の約3分の1は、非けいれん性てんかん状態のエピソードを有する場合がある。発作の発症前の小児期の発達は、通常正常である。頻繁な発作とともに、発達が遅くなり、退行する可能性がある。本明細書に記載の化合物は、ドゥース症候群の治療に有効である。

20

#### 【0112】

本発明のいくつかの実施形態は、CA群の疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。CA群の疾患又は障害は、アルコール使用障害、ドラベ症候群、外傷性脳損傷、くも膜下出血後の脳血管れん縮、卒中、痛風疼痛、顎関節(TMJ)疼痛、慢性咳嗽、喘息若しくは慢性閉塞性肺疾患、三叉神経痛(TN)、非定型顔面痛、群発頭痛、化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛、口腔顔面冷温痛覚過敏、うつ病、大うつ病性障害、末梢神経過興奮(PNH)症候群、ニューロミオトニア、筋けいれん線維束性収縮症候群(CFS)、モルバン症候群、低酸素性肺血管収縮(HPV)が関与する疾患、低酸素負荷誘発性肺高血圧症及び高地肺水腫、妊娠高血圧腎症、発作性ジストニア、精神刺激薬中毒、双極性障害、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、騒音性耳鳴、サリチル酸誘発性難聴及び耳鳴、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。複数の実施形態では、そのような化合物は、本明細書に記載の薬学的組成物で投与されてもよい。

30

#### 【0113】

本発明のいくつかの実施形態は、アルコール使用障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。エタノールは、海馬ニューロンにおけるM電流を低減することが示されており、これが、それらの興奮性を増加させ、最終的にエタノールの補強効果に寄与する。本明細書に記載の化合物は、エタノールが興奮性を誘発することを逆転させ、エタノール消費を低減することによって有効である。

40

#### 【0114】

本発明のいくつかの実施形態は、ドラベ症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。変異は、ナトリウム電流の低下を引き起こし、GA

50

B A 作動性抑制ニューロンの過興奮性を引き起こし、てんかんを引き起こす。より最近では、K C N Q 2 変異がドラベ症候群の臨床像に寄与することが見出されている。ドラベ症候群は、以前は乳児の重症ミオクロニーてんかん (S M E I) として知られており、乳児期に発症し、成人期まで持続する顕著な神経発達、運動、認知、及び行動の結果を伴う、まれな治療抵抗性発達性てんかん性脳症である。ドラベ症候群は、小児の生後1年以内の長期の発熱性及び非発熱性の発作を特徴としている。この疾患は、ミオクロニー発作及び部分発作、精神運動遅延、及び運動失調などの他の発作型へと進行する。この疾患は、認知障害、行動障害、及び運動障害を特徴とする。行動障害には、多動性及び衝動性が含まれることが多く、更にまれな症例では、自閉症のような行動が含まれる。ドラベ症候群の人々が経験する発作は、患者が年齢を重ねるにつれて悪化する。本明細書に記載の化合物は、これらのニューロンにおける興奮及び阻害のバランスを回復させることによって、ドラベ症候群に有効である。

10

#### 【0115】

本発明のいくつかの実施形態は、外傷性脳損傷を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。発作は、外傷性脳損傷 (T B I) 患者において、T B I 誘発過興奮性に起因して非常に一般的であり、最終的に細胞死を引き起こす。この過興奮性は、G A B A 作動性抑制ネットワークの活性が損なわれたことに起因する。本明細書に記載の化合物は、神経の興奮性を逆行させ、T B I 後の脳損傷を逆行させるか、又は予防することができる。

20

#### 【0116】

本発明のいくつかの実施形態は、くも膜下出血後の脳血管れん縮を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。くも膜下出血 (S A H) 後の脳血管れん縮は、典型的には、頭部損傷又は脳動脈瘤の結果である。脳血管れん縮は、動脈の収縮及び狭窄であり、最初の損傷後の主要な死因である。本明細書に記載の化合物は、動脈を拡張させ、虚血を低減することができる。

#### 【0117】

本発明のいくつかの実施形態は、卒中を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。急性虚血性卒中は、血液供給が低いことに起因して、血管及びニューロンを含む周囲の組織に損傷を引き起こす。加えて、虚血後の過興奮性は、炎症反応及び行動障害に寄与する。K C N Q チャネルは、C N S ニューロン及び脳血管平滑筋で発現されるため、卒中後の本明細書に記載の化合物の投与は、卒中誘発性損傷及び機能障害を低減する。

30

#### 【0118】

本発明のいくつかの実施形態は、痛風疼痛を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。痛風疼痛は、関節内の尿酸塩／尿酸結晶の蓄積によって引き起こされる炎症性疼痛である。末梢炎症は、炎症部位における受容体の感受性を増加させ、脊髄ニューロンの興奮性を増加させる。K C N Q チャネルは、C N S 及び P N S の両方で発現され、本明細書に記載の化合物は、この興奮性及び疼痛応答を逆行させる。

40

#### 【0119】

本発明のいくつかの実施形態は、顎関節 (T M J) 疼痛を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。顎関節 (T M J) 疼痛は、神経興奮性及び自発的疼痛を引き起こす中枢性感作に進化し得る炎症性疼痛である。本明細書に記載の化合物は、異常な発火を抑制し、神経興奮性を制御して疼痛を軽減する。

#### 【0120】

本発明のいくつかの実施形態は、三叉神経痛 (T N)、非定型顔面痛、群発頭痛、化学

50

療法薬によって誘導される神経障害性疼痛、口腔顔面冷温痛覚過敏を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。本発明のいくつかの実施形態は、三叉神経痛（TN）、非定型顔面痛、又は化学療法薬によって誘導される神経障害性疼痛を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。これらは、多発性硬化症のように、腫瘍によって引き起こされる三叉神経の圧迫、神経自体の損傷、又はミエリンシースの損傷を含む多くの要因によって引き起こされ得る神経障害性疼痛の種類である。三叉神経求心性ニューロンの損傷は、細胞の過興奮性を生じさせる。三叉神経は、末梢から中枢神経系へと熱的シグナル、機械的シグナル、及び侵害受容性シグナルを伝達する。Kv7チャネルは、ニューロン興奮性を調節する上で重要な役割を果たし、三叉神経節で発現される。本明細書に記載の化合物は、これらの種類の疼痛の治療に有用である。

10

#### 【0121】

本発明のいくつかの実施形態は、慢性咳嗽、喘息又は慢性閉塞性肺疾患を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。慢性咳嗽は、迷走神経感覚C線維の興奮性の増加を伴う肺炎症性疾患である。KCNQは、マウスの結節神経節ニューロンで発現され、したがって、肺を支配する繊維の活性を調節することができる。気道平滑筋細胞におけるKCNQの発現は、ヒスタミン誘導性収縮の場合に気道を緩和し得る。本明細書に記載の化合物は、慢性咳嗽、並びに喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む他の炎症性気道疾患の治療に有効である。

20

#### 【0122】

本発明のいくつかの実施形態は、うつ病及び大うつ病性障害を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。上方制御されたK<sup>+</sup>チャネルは、これらのニューロンの病理学的過活動を相殺することによって、腹側被蓋野（VTA）ドーパミン作動性（DA）ニューロンを安定化する。VTA内のドーパミン作動性ニューロンの発火速度は、脳内のドーパミンレベルを調節するために重要である。本明細書に記載される化合物は、腹側線条体への接続性のベースライン変化を生じさせることによって、脳の「報酬センター」は、大うつ病性障害及びそれに伴う摂食及び睡眠障害を効果的に治療する。

30

#### 【0123】

本発明のいくつかの実施形態は、末梢神経過興奮（PNH）症候群、ニューロミオトニア、筋けいれん線維束性収縮症候群（CFS）、及びモルバン症候群を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。PNHは、過活動性の運動ニューロンに起因する自発的な筋線維けいれん及び収縮性によって引き起こされる。カリウム電流の低下をもたらすKNCQ2の変異は、PNHを有する患者で記載されている。本明細書に記載の化合物は、それらの神経線維興奮性の全般的な増加のために、これらの疾患を効果的に治療する。

40

#### 【0124】

本発明のいくつかの実施形態は、低酸素性肺血管収縮（HPV）が関与する疾患、低酸素負荷誘発性肺高血圧症及び高地肺水腫を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。HPVは、血流を制限することによって、血液をより換気された領域に迂回させる機構である。低酸素性平滑筋細胞は、細胞脱分極及び低酸素誘発性肺高血圧の発症に寄与するKv7 mRNAを減少させている。本明細書に記載の化合物は、血管平滑筋細胞を弛緩させることによって、肺血管疾患において保護的である。

#### 【0125】

50

本発明のいくつかの実施形態は、妊娠高血圧腎症を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。妊娠高血圧腎症は、低酸素及び炎症を引き起こす胎盤血流を減少させることによって、妊娠中の合併症に寄与する。KC N Qタンパク質発現の減少は、妊娠高血圧腎症を有する女性由来の動脈において観察された。平滑筋において、本明細書に記載の化合物は、血流を促進するために収縮性を効果的に調節する。

【0126】

本発明のいくつかの実施形態は、発作性ジストニアを治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。発作性ジストニアは、患者がジストニア運動及び筋肉けいれんの期間に苦しむ運動障害である。臨床診断ではてんかんとは区別されるが、治療としては抗けいれん薬が使用される。チャンネル病は、発作性ジストニアの原因となる役割を果たすと考えられている。本明細書に記載の化合物は、発作性ジストニアの治療に有効である。

【0127】

本発明のいくつかの実施形態は、精神刺激薬中毒を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。コカイン、メチルフェニデート、フェンシクリジンなどの薬物は、中毒を促進するこれらの薬物の影響を強化するドーパミン作動性(DA)ニューロンを含む脳の領域を刺激することによって作用する。これらの脳領域で発現されるKv7チャンネルは、これらのニューロンの活性を直接的に低下させることができる。加えて、Kv7チャンネルは、ドーパミンの放出を間接的に阻害する皮質興奮性を低下させることが示されている。本明細書に記載の化合物は、中毒の治療に有効である。

【0128】

本発明のいくつかの実施形態は、双極性障害(BD)を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。双極性障害は、エネルギーの異常なシフトを特徴とする脳の障害である。イオンチャンネル調節不全は、躁病及びうつ病に関連する脳の異常な興奮性及び変化したドーパミン作動性に関与している。加えて、蓄積された証拠は、KC N Qのバリエーションもまた、BDと関連し得ることを示唆し、したがって、本明細書に記載される化合物は、過興奮性を低減することによって、BDの治療に有用である。

【0129】

本発明のいくつかの実施形態は、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。身体は、イオンチャンネル活性の変化を通じて、シナプス入力及び神経内分泌機能を変化させることによって、ストレスに応答する。Kv7チャンネル発現は、視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の活性を増加させる急性ストレスに応答して減少する。慢性的なストレスはまた、HPA軸の過活動にも関連している。本明細書に記載の化合物は、M電流を効果的に増強し、HPA軸活性を低減する。

【0130】

本発明のいくつかの実施形態は、騒音性耳鳴を治療する方法であって、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。騒音の過剰曝露は、損傷を引き起こし、蝸牛ニューロンの変化を引き起こす可能性がある。これらの変化は、異常な過活動性発火パターン及び音の幻影知覚、すなわち耳鳴を引き起こす。この過活動性は、部分的には、蝸牛ニューロンにおけるKv7電流の減少によって引き起こされる。本明細書に記載の化合物は、これらのニューロンの正常な機能を回復させ、耳鳴の軽減をもたらすことができる。

【0131】

本発明のいくつかの実施形態は、サリチル酸誘発性難聴及び耳鳴を治療する方法であっ

て、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。アスピリンの有効成分である高用量のサリチル酸は、難聴及び耳鳴を誘発することが知られている。外有毛細胞（OHC）の電動性は、膜電位によって駆動され、聴覚感受性の制御に不可欠である。Kv7.4電流のサリチル酸誘導性減少は、外側有毛細胞（OHC）の破壊された電気運動応答に寄与する。加えて、サリチル酸は、聴神経の自発的な活動を増加させる。本明細書に記載の化合物は、OHCにおける電動性を改善し、聴覚神経活性を低下させることによって、サリチル酸誘導性変化を逆行させる。

#### 【0132】

いくつかの実施形態では、式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンよりも優れている。いくつかの実施形態では、式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、より高い効力を有する。

#### 【0133】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、光酸化に対する安定性が増加している。特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、Kv7チャネルを活性化することにおいて、より高い効力を有する。特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エゾガビンと比較して、より高い対象の忍容性を有する。

#### 【0134】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、Kv7.2/7.3を調節し、GABA<sub>A</sub>を調節しない。特定の実施形態では、本明細書に記載される式1若しくは表1の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、 $\alpha 1 \beta 3 \gamma 2$  GABA<sub>A</sub>受容体に対する活性が非常に低いか、又はまったくなく、Kv7.2/7.3の調節に選択的である。

#### 【0135】

いくつかの実施形態では、式1若しくは表1の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量は、望ましくない副作用の低下を有する。望ましくない副作用は、浮動性めまい、疲労感、眠気、混乱、回転性めまい、振戦、運動失調、二重に見えるか、又はぼやけた視界、注意力欠如、記憶障害、筋力低下、皮膚変色、離脱発作、QT間隔変化、自殺行為、尿閉、眠気、幻覚、混乱、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、式1若しくは表1の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量は、その選択性に起因して、対象の忍容性がより大きく、副作用はほとんどないか、又はまったくない。

#### 【0136】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することは、約0.1mg～約1,500mg、約1mg～約1,500mg、約10mg～約1,500mg、約50mg～約1,500mg、約75mg～約1,500mg、約100mg～約1,500mg、約125mg～約1,500mg、約150mg～約1,500mg、約175mg～約1,500mg、約200mg～約1,500mg、約225mg～約1,500mg、約250mg～約1,500mg、約275mg～約1,500mg、約300mg～約1,500mg、約400mg～約1,500mg、約450mg～約1,500mg、約500mg～約1,500mg、約600mg～約1,500mg、約700mg～約1,500mg、約800mg～約1,500mg、約1,000mg～約1,500mg、及び約1,200mg～約1,500mgの1日用量を投与することを含み得る。

#### 【0137】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式1若しくは表1の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、1日当たり約0.1mg～約1,000mg、約50mg～約1,000

0 mg、1日当たり約100 mg～約1,000 mg、1日当たり約150 mg～約1,000 mg、1日当たり約300 mg～約1,000 mg、1日当たり約50 mg～約300 mg、及び1日当たり約150 mg～約300 mgからなる群から選択される。

【0138】

かかる治療有効量は、1日1回、又は等しく分割された用量で1日2回、1日3回、又は1日4回投与されてもよい。いくつかの実施形態では、治療有効量を投与することは、1日用量の約半分に等しい用量を1日2回投与することを含む。いくつかの実施形態では、用量は、約12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量を投与することは、約25 mgを1日2回、約75 mgを1日2回、約150 mgを1日2回、又は約300 mgを1日2回投与することを含む。

10

【0139】

本発明は、以下の非限定的な例によって更に例示される。

【0140】

実験セクション及び実施例

以下のスキームは、本発明の化合物の合成のための一般的な方法論を示す。

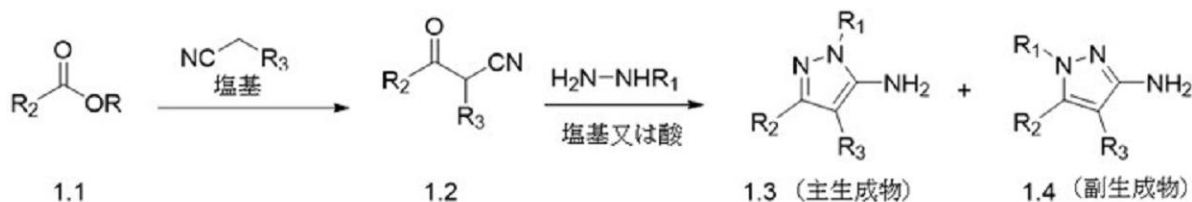
【0141】

スキーム1に示されるように、適切に置換されたエステル1.1を、アルキルシアノ及びLDA、LiHMDS、NaH、又はNaOMeなどの塩基と反応させて、β-ケトニトリル1.2を得る。この化合物を、酢酸若しくは塩酸などの酸又はNaOH若しくはトリエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下で、適切に置換されたアルキルヒドラジン又はアルキルヒドラジン塩酸塩と反応させて、主生成物としてN-アルキルピラゾール1.3、及び副生成物としてN-アルキルピラゾール1.4を得る。

20

【化6】

スキーム1



30

【0142】

N-アルキルピラゾール1.3を調製するための代替方法は、スキーム2に記載される。

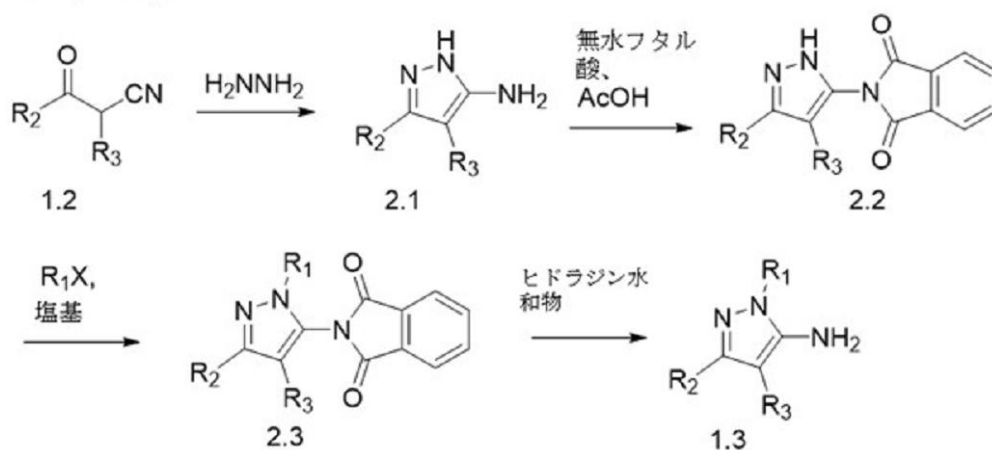
【0143】

β-ケトニトリル1.2を、EtOHなどの溶媒中、ヒドラジンと反応させて、ピラゾール2.1を得る。この化合物を無水フタル酸及び酢酸と反応させて、フタルイミド2.2を得る。ハロゲン化アルキル及び炭酸カリウム又は水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でのアルキル化は、N-1アルキル化ピラゾール2.3を副生成物として、位置異性体であるN-2アルキル化ピラゾールを主生成物として与える。2.3をヒドラジン水和物で処理すると、アミノピラゾール1.3が得られる。

40

## 【化 7】

スキーム 2



10

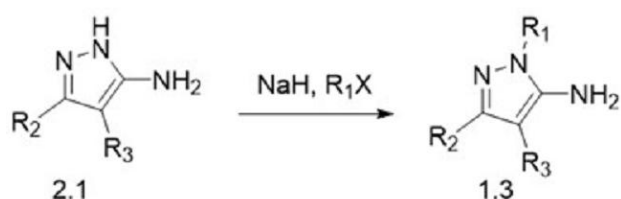
## 【0144】

ピラゾール 1. 3 を調製するための代替方法は、スキーム 3 に記載される。アミノピラゾール 2. 1 を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でハロゲン化アルキルと反応させて、N-アルキルピラゾール 1. 3 を得る。典型的には、形成される主な位置異性体は、ピラゾール 1. 4 である。これらの位置異性体は、クロマトグラフィーによって分離することができる。

20

## 【化 8】

スキーム 3



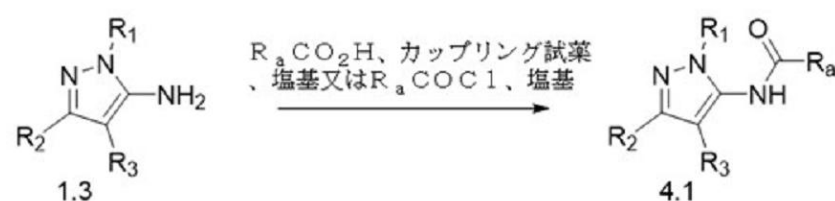
30

## 【0145】

スキーム 4 に示されるように、HATU、BTFFH (1-(フルオロ(ピロリジン-1-イル)メチレン)ピロリジン-1-イウムヘキサフルオロホスフェート(V)) 又は T3P (プロピルホスホン酸無水物) などのアミノ酸カップリング試薬及びヒューニッヒ塩基又はピリジンなどの塩基の存在下で、1. 3 を適切なカルボン酸と反応させると、N-アルキルピラゾールアミド 4. 1 が得られる。あるいは、アミド形成は、トリエチルアミン又はヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下で、1. 3 を適切な塩化アシルと反応させることによって、1. 3 から調製される。

## 【化 9】

スキーム 4



40

## 【0146】

スキーム 5 に示されるように、1. 3 とクロロギ酸フェニルとの反応により、フェニルカルバメート 5. 1 が形成され、続いて、適切なアルコール又はアミン、及びヒューニッ

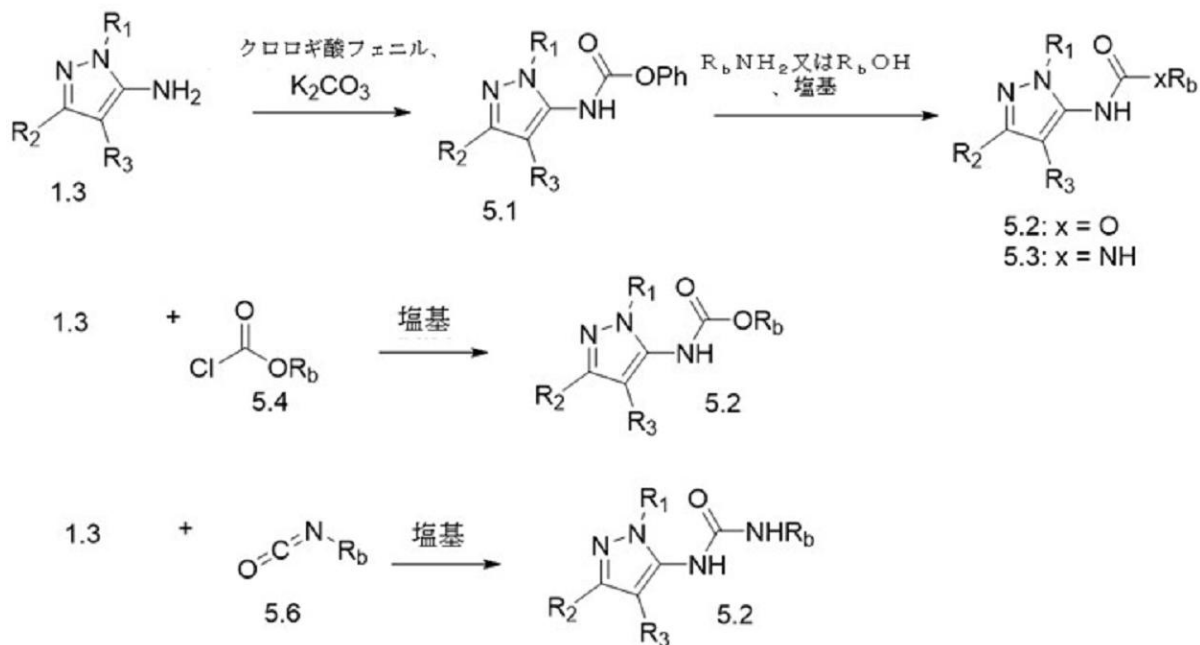
50

ヒ塩基、炭酸カリウム、又はカリウム *tert*-ブトキシドなどの適切な塩基を用いた反応により、それぞれ、*N*-アルキルピラゾールカルバメート 5.2 又は *N*-アルキルピラゾールウレア 5.3 が得られる。あるいは、カルバメート 5.2 は、アミノピラゾール 1.3 を適切な置換クロロホルメート 5.4 と反応させることによって調製することができる。あるいは、ウレア 5.3 は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で 1.3 を置換イソシアネートと反応させることによって調製することができる。あるいは、ウレア 5.3 は、アミノピラゾール 1.3 を 5.6 などの置換イソシアネートと反応させることによって調製される。

#### 【化 10】

スキーム 5

10



20

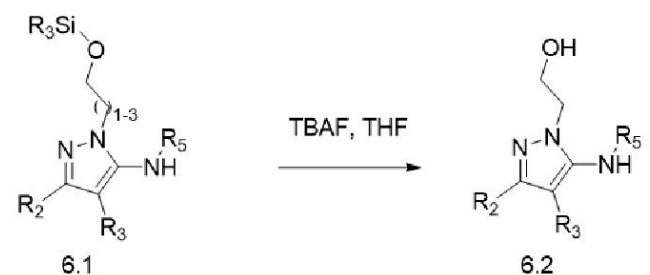
#### 【0147】

30

スキーム 6 に示されるように、シリルオキシル 6.1 (上記の方法で説明されるように調製される) を TBAF によって処理し、アルコール 6.2 を得る。

#### 【化 11】

スキーム 6



40

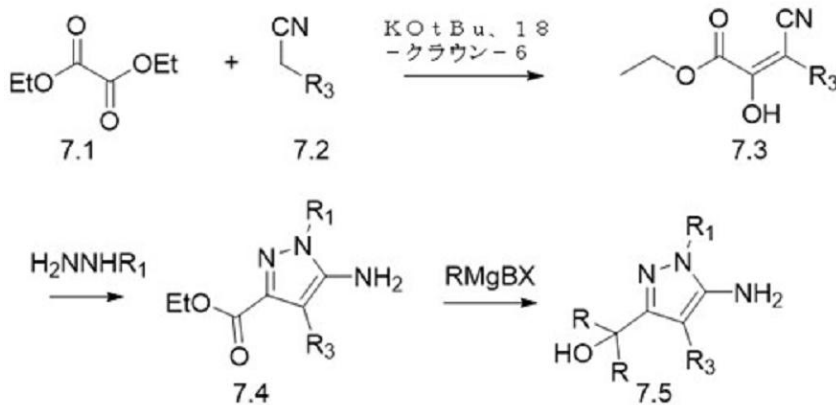
#### 【0148】

スキーム 7 に示されるように、ピラゾールアミン 7.5 は、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下で、18-クラウン-6 を用いるか、又は用いずに、適切な溶媒中で、シュウ酸ジエチル 7.1 をアルキルニトリル 7.2 と反応させて、ヒドロキシアクリレート 7.3 を提供することによって調製される。次いで、この化合物を適切に置換されたヒドラジンで処理して、アミノエステルピラゾール 7.4 を形成し、これをアルキル又はアリールマグネシウムハライドで処理して、ピラゾールアミン 7.5 を得る。

50

## 【化 1 2】

スキーム 7



10

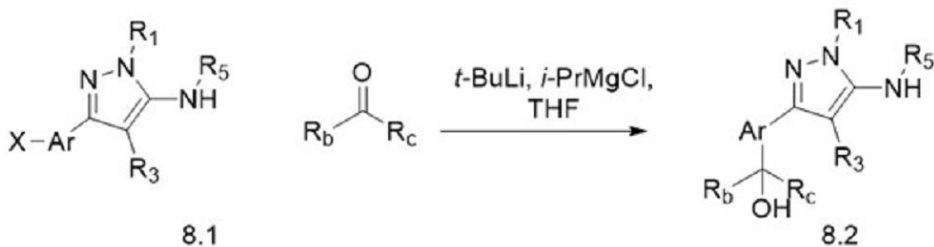
## 【 0 1 4 9】

スキーム 8 に示されるように、アルコール 8.2 は、 $i\text{-PrMgCl}$  の存在下又は非存在下で  $t\text{-BuLi}$  又は  $n\text{-BuLi}$  でハロゲン化アリール 8.1 をリチオ化し、続いてケトンでクエンチすることによって調製される。

## 【化 1 3】

20

スキーム 8



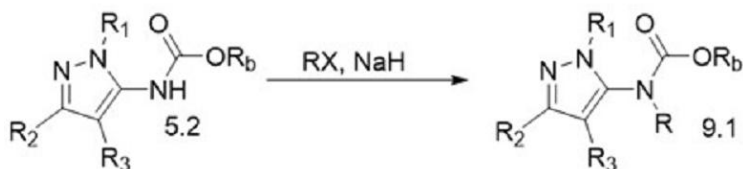
30

## 【 0 1 5 0】

スキーム 9 に示されるように、カルバメート 5.2 は、ハロゲン化アルキル及び水素化ナトリウムなどの塩基の存在下でアルキル化されて、アルキル化カルバメート 9.1 を得ることができる。

## 【化 1 4】

スキーム 9



40

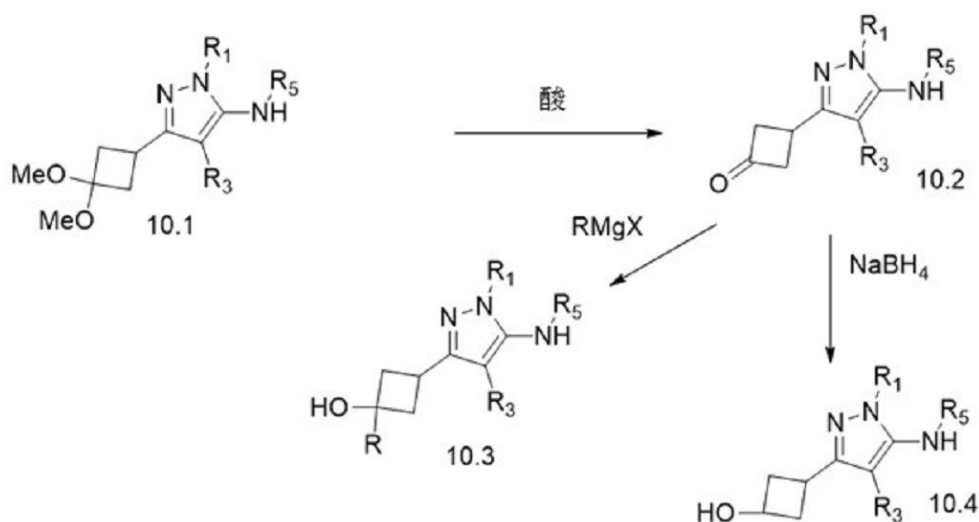
## 【 0 1 5 1】

スキーム 10 に示されるように、ケタール 10.1 を  $p\text{-トルエン}$  スルホン酸又は塩酸などの酸で処理して、ケトン 10.2 を形成することができる。その後、ケトン 10.2 をアルキルマグネシウムハライドと反応させて、アルキルヒドロキシシクロブチル 10.3 を形成することができる。あるいは、ケトン 10.2 を水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、シクロブチルアルコール 10.4 を得ることができる。

50

## 【化 1 5】

スキーム 1 0



10

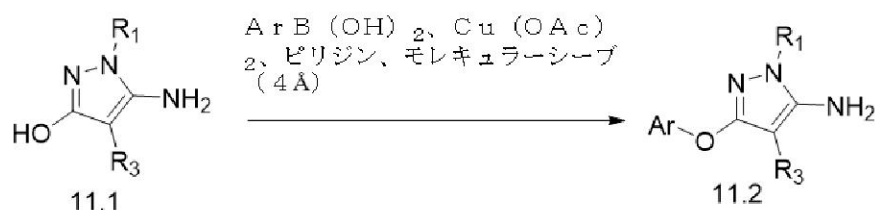
## 【 0 1 5 2】

スキーム 1 1 に示されるように、アリールボロン酸、酢酸銅、ピリジンなどの塩基の存在下で、ジクロロエタンなどの適切な溶媒中、モレキュラーシーブを用いるか、又は用いずに、適切なヒドロキシピラゾールから、アリールオキシピラゾール 1 1 . 2 を調製することができる。出発物質 1 1 . 1 は、表 1 に記載される方法によって調製される。

20

## 【化 1 6】

スキーム 1 1

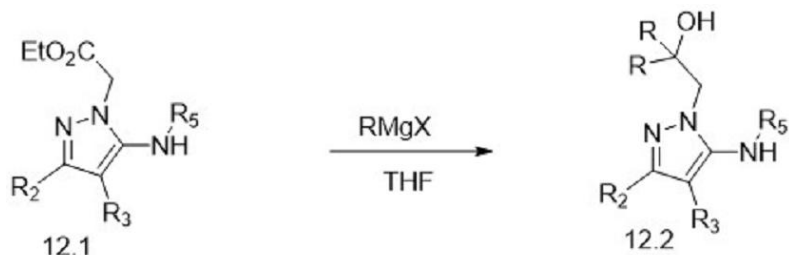


30

## 【 0 1 5 3】

スキーム 1 2 に示されるように、エステル 1 2 . 1 は、THF などの適切な溶媒中、アルキル又はアリール置換マグネシウムハライドで処理して、アルコール 1 2 . 2 を形成することができる。

## 【化 1 7】



40

## 【 0 1 5 4】

LC-MS 方法：

LC-MS 方法 A

機器：LC-40D 及び SPD-M30A ダイオードアレイ検出器を備えた Shimadzu

50

zu LCMS 2020

カラム：Shimadzu Nexcol C18、50×3.0mm、5mm

溶媒A：水中0.1%ギ酸

溶媒B：アセトニトリル

流速：0.4mL/分

0～3分、B＝5%からB＝95%への勾配

3～4分間、B＝95%に保持

4～4.2分、B＝95%からB＝10%への勾配

4.2～5分、B＝10%に保持

【0155】

LC-MS方法B：

カラム：X Bridge C18 3.5um 4.6×50mm、移動相A：10mM酢酸アンモニウム B：100%ACN、勾配0/10、0.5/10、4/90、8/90、8.10/10、10/10、流速：0.6mL/分。

【0156】

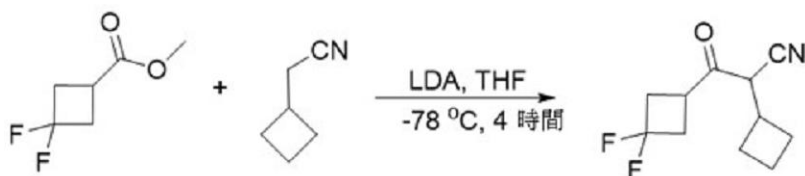
合成方法：以下に列挙される方法は、表1に記載の化合物を表に指定される方法で合成するための適切な出発物質とともに使用することができる代表的な方法である。

【0157】

1. 合成方法：β-ケトニトリル

方法A：

【化18】

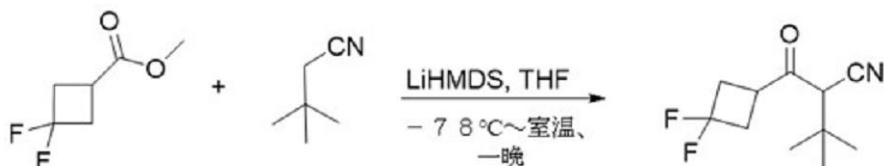


N,N-ジイソプロピルアミン（4.9mL、34.7mmol）の攪拌THF（0.5M、63.0mL）溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、*n*-BuLi溶液（13.2mL、33.1mmol、ヘキサン中2.5M）を添加した。混合物を $0^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、次いで、 $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、次いで、シクロブチルアセトニトリル（3.0g、31.5mmol）をゆっくりと添加した。反応混合物を $0^{\circ}\text{C}$ まで温め、30分間攪拌し、次いで $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸メチル（5.7g、37.8mmol）をゆっくりと添加し、反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で2.5時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液でクエンチし、室温まで温め、酢酸エチルで抽出した（2回）。合わせた有機層をブライン（1回）及び水（1回）で洗浄し、次いで、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、0～50%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、2-シクロブチル-3-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-3-オキソプロパニトリルを無色の液体（4.0g、60%）として得た。LC-MS（方法A、ESI）： $m/z$ ，212（M-H） $^{-}$ 、 $t_R$ ＝3.8分。

【0158】

方法B：

【化19】



10

20

30

40

50

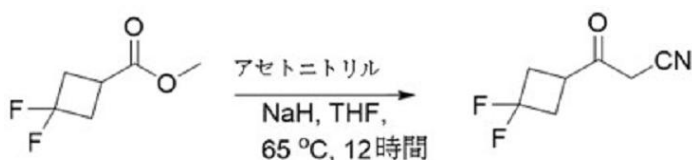
3, 3-ジメチルブタンニトリル (1.0 g、10.3 mmol) の THF (0.4 M、26 mL) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、LiHMDS (15.4 mL、15.5 mmol、THF 中 1.0 M) をゆっくりと添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。次いで、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸メチル (1.85 g、12.4 mmol) を反応混合物に添加し、2 時間攪拌し、次いで室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機層を、ブライン (1 回) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0~30% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-(3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニル)-3, 3-ジメチルブタンニトリルを淡黄色の濃い液体として得た (780 mg、35%)。LC-MS (方法 A、ESI) :  $m/z$ , 214 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>、 $t_R$  = 3.9 分。

10

【0159】

方法 C :

【化 20】



20

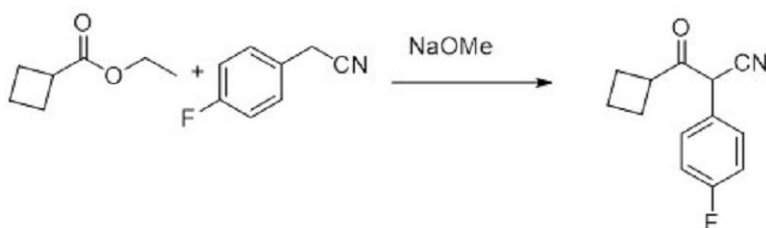
$0^{\circ}\text{C}$  で水素化ナトリウム (1.10 g、26.7 mmol) の THF (0.2 M、67 mL) 中のスラリーに、アセトニトリル (1.4 mL、26.7 mmol) を添加し、続いて、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸メチル (2.0 g、13.2 mmol) を滴下した。反応混合物を、 $65^{\circ}\text{C}$  で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、水素放出が停止するまで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を滴下してクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (2 回) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、 $25^{\circ}\text{C}$  で減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、0~50% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、3-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-3-オキソプロパンニトリルを無色の濃い液体 (1.4 g、67%) として得た。LC-MS (方法 A、ESI) :  $m/z$ , 159 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>、 $t_R$  = 3.2 分。

30

【0160】

方法 D

【化 21】



40

密封チューブに、シクロブタンカルボン酸エチル (431  $\mu\text{L}$ 、3.1 mmol)、3-シクロブチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル (468  $\mu\text{L}$ 、3.9 mmol)、及び 25% ナトリウムメトキシド溶液 (714  $\mu\text{L}$ 、3.1 mmol) を添加した。チューブを密封し、 $85^{\circ}\text{C}$  で一晚攪拌した。冷却した混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈し、濃塩酸を添加して pH を 6 に調整した。混合物を EtOAc で抽出し (3 回)、抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濃縮した。粗物質を、0~30% EtOAc/ヘキサンで溶出する 40 g のシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物 (367.9 mg、54%) を得た。LC-MS (方法 A、ESI) :  $m/z$ , 216 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>、 $t_R$  = 4.0 分。

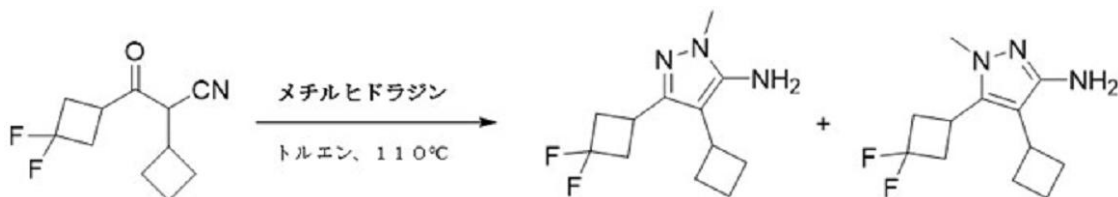
50

【0161】

2. 合成方法 N-アルキルピラゾール

方法 E:

【化22】



10

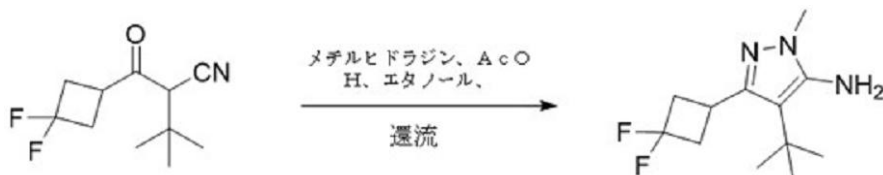
圧力チューブ中、2-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-オキソプロパニトリル (1.5 g、7.0 mmol) のトルエン (0.4 M、18 mL) 溶液に、メチルヒドラジン (740  $\mu$ L、7.04 mmol) を添加し、一晩かけて 110°C まで加熱した。揮発物を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (0~100% の酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、淡黄色固体として単離した、1.2 g、収率 85%、LC-MS (ESI):  $m/z$ , 242 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、 $t_R$ =3.0)、及び 4-シクロブチル-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (0~15% のメタノール/ジクロロメタンで溶出し、淡褐色固体として単離した、0.2 g、収率 15%、LC-MS (方法 A、ESI):  $m/z$ , 242 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、 $t_R$ =3.2) を得た。

20

【0162】

方法 F:

【化23】



30

15 mL の圧力チューブ中、メチルヒドラジン (200  $\mu$ L、3.83 mmol) 及び 2-(3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニル)-3,3-ジメチルブタンニトリル (412 mg、1.91 mmol) のエタノール (6.4 mL) 溶液に、酢酸 (162  $\mu$ L、2.87 mmol) を添加した。混合物を、一晩加熱して還流させた。出発化合物 (LC-MS) を完全に消費した後、揮発物を、減圧下で除去した。得られた残渣を、冷水で希釈し、pH を、水酸化アンモニウム水溶液 (H<sub>2</sub>O 中 25~30%) で 10 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機層を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 回)、ブライン (1 回)、及び水 (1 回) で洗浄し、次いで、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミンをベージュ色固体として得た (80 mg、17%)。LC-MS (方法 A、ESI):  $m/z$ , 244 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、 $t_R$ =3.2 分。

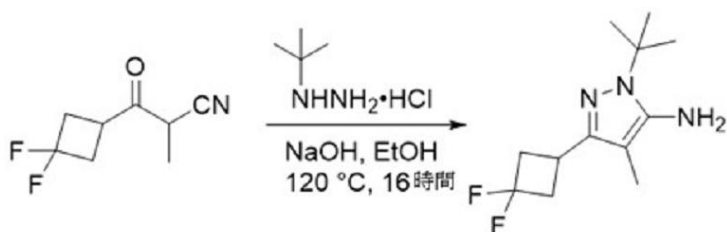
40

【0163】

方法 G

50

## 【化 2 4】



tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (2.88 g、23.1 mmol) 及び NaOH (920 mg、23.1 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液を、室温で 10 分間攪拌した。この混合物に、3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-3-オキソプロパンニトリル (2.00 g、11.6 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液を滴下し、混合物を、密封チューブ中で 120 °C で 16 時間攪拌した。反応の進行を、TLC によってモニターした。反応の完了後、揮発物を減圧下で除去し、得られた残渣を水 (100 mL) で希釈し、次いで EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。15% ~ 20% の EtOAc / ヘキサン勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (1.20 g、43%) を淡褐色固体として得た。LC-MS (方法 B、+ve モード) : m/z, 244.1 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.99 分。

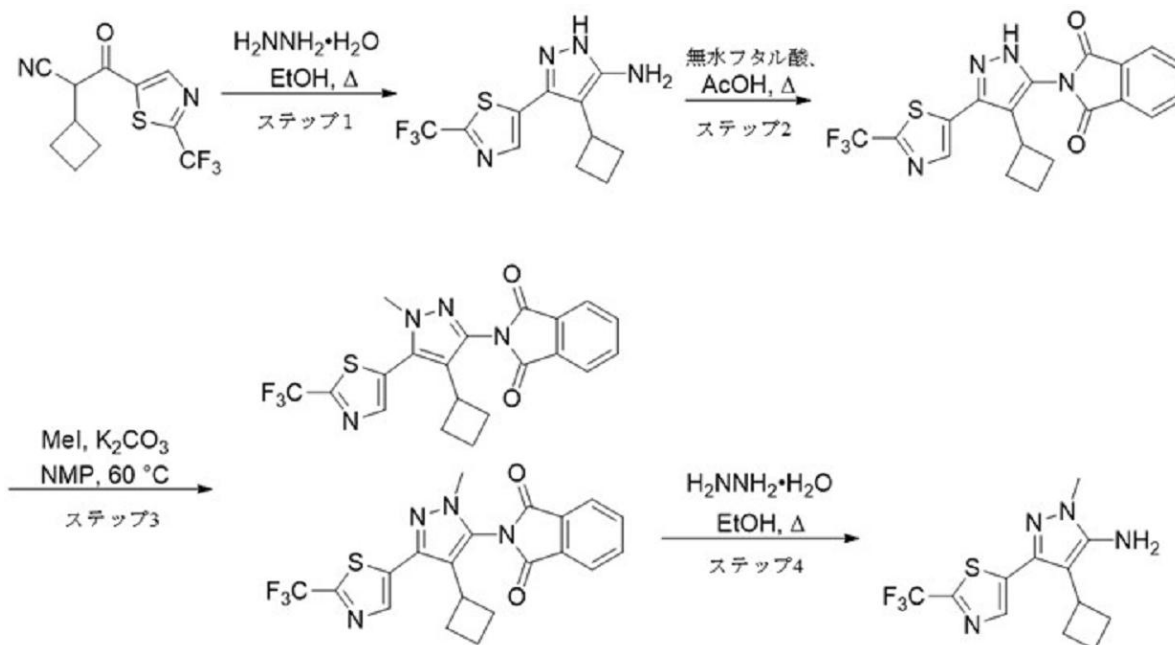
10

20

## 【0164】

## 方法 H

## 【化 2 5】



30

40

ステップ 1. 2-シクロブチル-3-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)プロパンニトリル (0.700 g、2.55 mmol)、及びヒドラジン水和物 (0.149 mL、3.06 mmol) を EtOH (5 mL) 中で合わせ、一晚還流させた。揮発物を除去し、粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 10% MeOH / DCM) により精製して、620 mg (84%) の 4-シクロブチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンを得た。LC-MS (方法 A、ESI) によって確認された : m/z, 289 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.6 分。

50

## 【0165】

ステップ2. 4-シクロブチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(0.620g、2.15mmol)及び無水フタル酸(0.478g、3.23mmol)を酢酸(4.0mL)中で1時間還流した。酢酸の大部分を項減圧内で除去し、残りの残渣をEtOAc中に採取し、気体発生がやむまで、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で数回洗浄した。有機部分を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、揮発物を除去して粗物質を得て、これをクロマトグラフィー(シリカゲル、0~100% EtOAc/ヘキサン)を介して精製し、410mg(46%)の2-(4-シクロブチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。LC-MS(方法A、ESI)によって確認された： $m/z$ , 419 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$ =4.2分。

10

## 【0166】

ステップ3. 炭酸カリウム(0.406g、2.94mmol)、続いてヨードメタン(0.122mL、1.96mmol)を、2-(4-シクロブチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.410g、0.980mmol)のNMP(1.4mL)溶液に添加し、得られた反応混合物を60℃で一晩攪拌した。出発材料から生成物への完全な変換は、LC-MSによって確認された。反応混合物をEtOAc中で希釈し、有機部分を洗浄し(H<sub>2</sub>Oで3回、ブラインで1回)、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、粗残渣を得て、これをクロマトグラフィー(シリカゲル、0~100% Et<sub>2</sub>O/ヘキサン)によって精製し、2-(4-シクロブチル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.150g、LC-MS(方法A、ESI)： $m/z$ , 433 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$ =4.7)、2-(4-シクロブチル-1-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.070g、LC-MS(方法A、ESI)： $m/z$ , 433 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$ =4.2)、及び0.040gのN-Me位置異性体の混合物(合わせて収率61%)を得た。

20

## 【0167】

ステップ4. 2-(4-シクロブチル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(0.100g、0.231mmol)及びヒドラジン水和物(0.056mL、1.16mmol)をEtOH(1.2mL)中で合わせ、一晩還流させた。周囲温度まで冷却した後、白色の固体を濾過によって除去し、EtOHで洗浄し、廃棄した。濾液から揮発物を除去し、得られた粗残渣をシリカゲルカラムに直接ロードし、溶出させて(0~10%のMeOH/DCM)、0.040mg(57%)の4-シクロブチル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンを得た。LC-MS(方法A、ESI)によって確認された： $m/z$ , 303 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$ =3.9分。

30

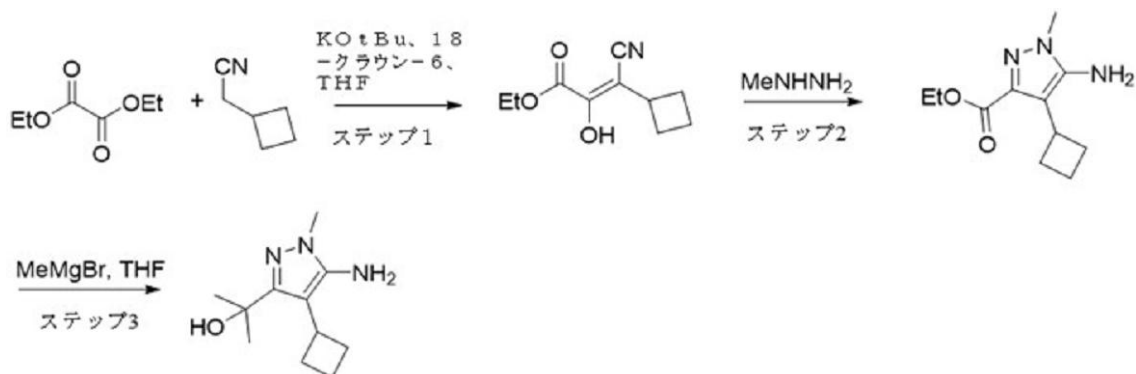
## 【0168】

## 方法I

40

50

## 【化 2 6】



10

ステップ1．無水THF（3.4 mL）を含有する丸底フラスコに、18-クラウン-6（72 mg、0.27 mmol）を添加した。混合物を0℃まで冷却し、カリウムtert-ブトキシド（383 mg、3.41 mmol）を添加した。0℃の混合物に、シュウ酸ジエチル（465 μL、3.4 mmol）を滴下した。添加が完了したら、混合物を60℃まで加熱した。混合物に、シクロブチルアセトニトリル（409 μL、3.4 mmol）を滴下し、30分間加熱を続けた。混合物を1 NのHCl水溶液に添加し、次いで混合物をEtOAcで抽出した（3回）。合わせた抽出物を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、淡黄色油状物になるまで濃縮して、（E）-3-シアノ-3-シクロブチル-2-ヒドロキシアクリル酸エチル（741.0 mg、93%）を得た。LC-MS（方法A、ESI）：m/z，194（M-H）<sup>-</sup>、t<sub>R</sub> = 3.5分。

20

## 【0169】

ステップ2．EtOH（5.0 mL）中の（E）-3-シアノ-3-シクロブチル-2-ヒドロキシアクリル酸エチル（455 mg、2.3 mmol）に、メチルヒドラジン（123 μL、2.3 mmol）を添加し、続いて、濃塩酸（180 μL）を添加した。混合物を6時間還流し、その時点でLCMSは、反応の完了を示した。混合物を冷却し、H<sub>2</sub>Oで希釈した。混合物をEtOAc（3回）で抽出し、合わせた抽出物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、濃縮した。粗残渣を、0～100% EtOAc／ヘキサンで溶出する24 gのシリカゲルカラムで精製して、5-アミノ-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（41.1 mg、8%）を得た。LC-MS（方法A、ESI）：m/z，224（M+H）<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.1分。

30

## 【0170】

ステップ3．0℃でTHF（2.2 mL）中の5-アミノ-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（100 mg、0.45 mmol）に、臭化メチルマグネシウム（746 μL、2.2 mmol、THF中3 M）の溶液を滴下した。混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで、1時間にわたって室温まで温めた。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチし、H<sub>2</sub>Oで希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。抽出物を合わせ、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、濃縮した。精製（0～10% CH<sub>3</sub>OH／DCMで溶出する12 gのシリカゲルカラム）により、2-（5-アミノ-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）プロパン-2-オール（65 mg、70%）を得た。LC-MS（方法A、ESI）：m/z，210（M+H）<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.4分。

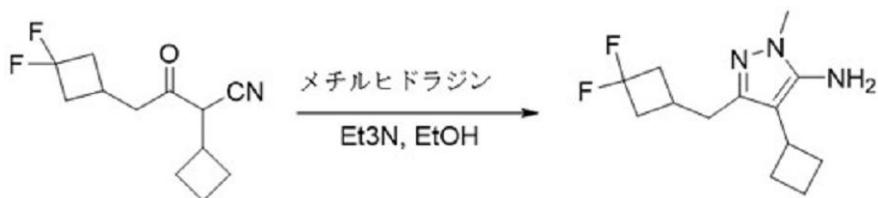
40

## 【0171】

方法J

50

## 【化 2 7】



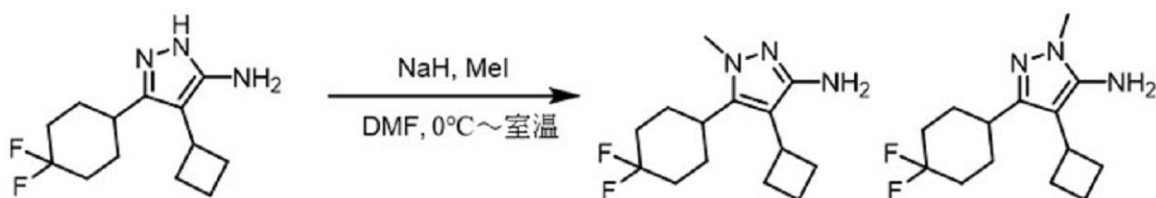
EtOH (4.4 mL) 中の 2-シクロブチル-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-オキソブタンニトリル (500 mg、2.2 mmol) に、トリエチルアミン (1.2 mL、8.8 mmol) 及びメチルヒドラジン (232  $\mu$ L、4.4 mmol) を添加した。混合物を 3 時間加熱して還流させ、室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣を EtOAc に溶解した。混合物を、H<sub>2</sub>O 及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。粗物質を、0~30% EtOAc / ヘキサンで溶出する 24 g のシリカゲルカラムで精製して、4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (195.8 mg、35%) を得た。LC-MS (方法 A、ESI) :  $m/z$ , 256 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$  = 2.9 分。

10

## 【0172】

## 方法 T

## 【化 2 8】



20

水素化ナトリウム (0.108 g、2.70 mmol、60 重量%) を、4-シクロブチル-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-5-アミン (0.420 g、1.50 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に 0°C で添加し、得られた反応混合物をその温度で 30 分間攪拌した。ヨードメタン (0.103 mL、1.65 mmol) を添加し、反応混合物を氷浴から除去し、周囲温度で 2 時間攪拌した。LC-MS は、出発物質の消費及び所望の質量を有する 2 つの主生成物を示す ( $m/z + 1 = 270$ )。反応混合物を EtOAc で処理し、洗浄し (H<sub>2</sub>O で 3 回、ブラインで 1 回)、有機部分を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、揮発物を除去して粗物質を得て、これをクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100% EtOAc / ヘキサン) を介して精製し、4-シクロブチル-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (160 mg、40%、LC-MS (方法 A、ESI) によって確認された :  $m/z$ , 270 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$  = 2.8) 及び 4-シクロブチル-5-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (140 mg、35%、LC-MS (方法 A、ESI) によって確認された :  $m/z$ , 270 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$  = 3.2 分) を得た。

30

## 【0173】

## 方法 V

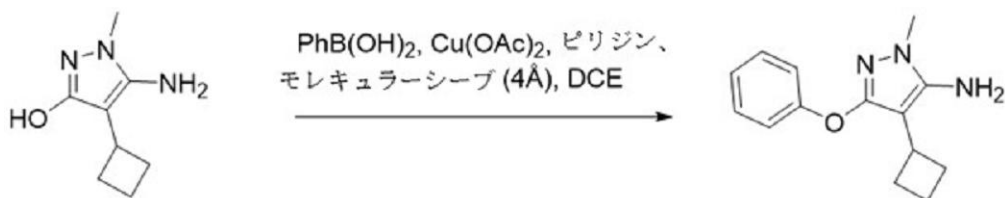
方法 V は、方法 A に類似しており、反応混合物に 1.2 当量のジイソプロピルエチルアミンを添加する。

## 【0174】

## 方法 D D

40

## 【化 2 9】



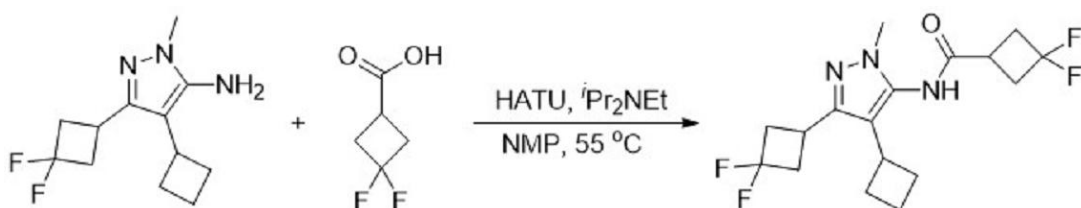
5-アミノ-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-オール (155 mg、0.927 mmol)、フェニルボロン酸 (283 mg、2.32 mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (253 mg、1.39 mmol)、ピリジン (229  $\mu$ L、2.78 mmol)、及びモレキュラーシーブ (4 Å、150 mg) のジクロロエタン (9 mL) 中の混合物を、室温で2日間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、クロマトグラフィー処理 (シリカカラム、0~10% MeOH / DCM)、4-シクロブチル-1-メチル-3-フェノキシ-1H-ピラゾール-5-アミン (75.5 mg、33%) を得た。

## 【0175】

3. 合成方法：アミン官能化／最終ステップ。

方法 K：

## 【化 3 0】



3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸 (40 mg、0.16 mmol) の NMP (0.6 mL) 溶液に、HATU (113 mg、0.30 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (58  $\mu$ L、0.33 mmol) を添加し、得られた反応混合物を5分間攪拌した後、4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (27 mg、0.19 mmol) を添加した。反応混合物を55℃まで加熱し、その温度で一晩攪拌した。得られた反応混合物を逆相 HPLC カラム (C18、10~100% アセトニトリル / 水及び220 nm 波長によるモニタリング) に直接注入して、N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド (31 mg、52%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.75 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.20-3.6 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.78-2.91 (m, 6H), 2.43-2.72 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 3H), 1.76-1.88 (m, 1H)、LC-MS (方法 A、ESI): m/z, 360 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.8 分。

## 【0176】

方法 L：

実施例 243：3,3-ジフルオロシクロブチル (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) カルバメート  
ステップ 1、オプション 1：

10

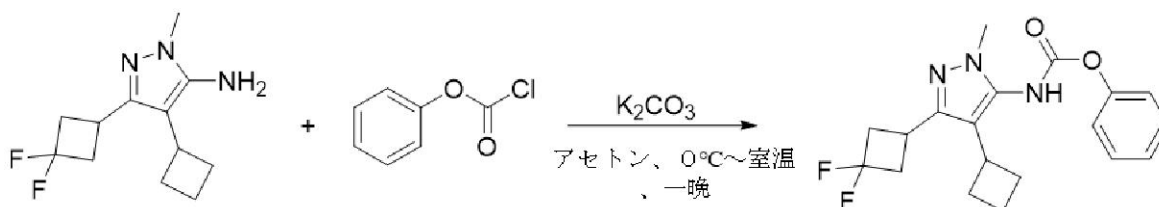
20

30

40

50

## 【化 3 1】

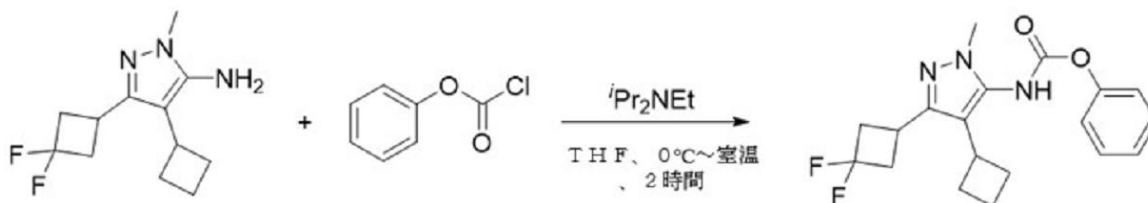


4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (50 mg、0.21 mmol) の攪拌アセトン (3 mL) 溶液に、0℃で、 $K_2CO_3$  (43 mg、0.32 mmol) 及びクロロギ酸フェニル (29  $\mu$ L、0.23 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LC-MSは、出発物質が消費され、所望の生成物が形成されたことを示した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水で希釈し、2分間超音波処理し、酢酸エチルで抽出した (2回)。合わせた有機層を、飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (1回)、ブライン (1回)、及び水 (1回) で洗浄し、次いで、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) カルバミン酸フェニルを白色固体として得た (61 mg、82%)。LC-MS (方法A、ESI) :  $m/z$ , 362 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、 $t_R$  = 4.1分。

## 【0177】

ステップ1、オプション2：

## 【化 3 2】



4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (520 mg、2.15 mmol) の攪拌THF溶液に、0℃で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.75 mL、4.3 mmol) 及びクロロギ酸フェニル (332  $\mu$ L、2.59 mmol) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは、出発物質が消費されたことを示した。次いで、反応混合物を、飽和  $NH_4Cl$  水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2回)。合わせた有機層を、ブライン (1回) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) カルバミン酸フェニルを白色固体として得た (613 mg、79%)。LC-MS (方法A、ESI) :  $m/z$ , 362 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、 $t_R$  = 4.1分。

## 【0178】

ステップ2：

10

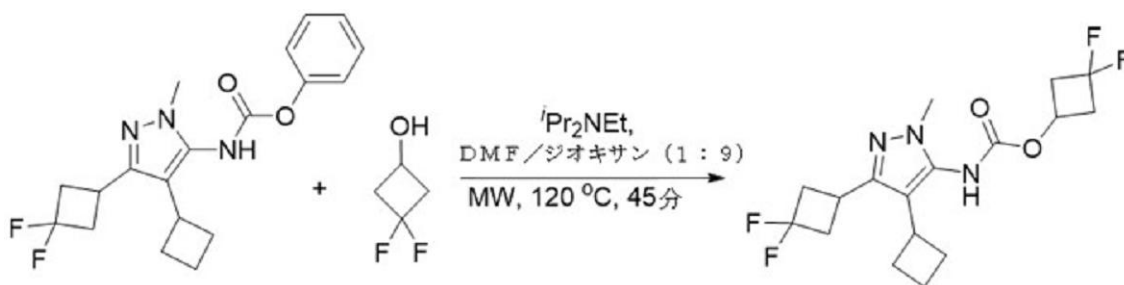
20

30

40

50

## 【化 3 3】



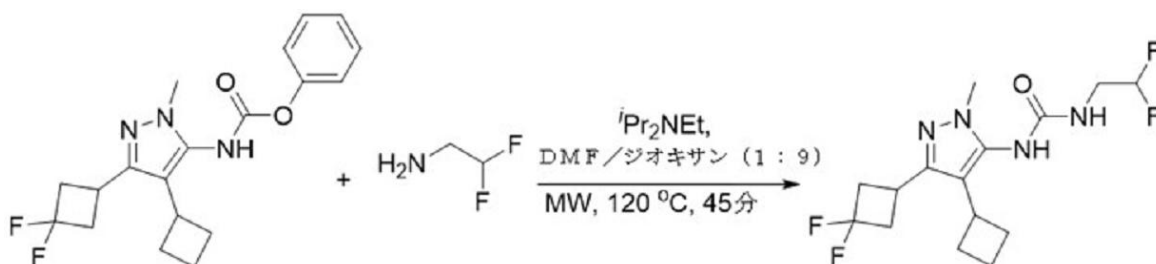
マイクロ波チューブ（2.0～5.0 mL）中、（4-シクロブチル-3-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）カルバミン酸フェニル（100 mg、0.28 mmol）及び3,3-ジフルオロシクロブタノール（36 mg、0.33 mmol）の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド／ジオキサン（0.1 M、2.8 mL）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（96  $\mu$ L、0.55 mmol）を添加した。反応混合物を、マイクロ波条件下、120 °Cで45分間照射した。得られた反応混合物を逆相HPLCカラム（C18、10～100%アセトニトリル／水及び220 nm波長によるモニタリング）に直接注入して、3,3-ジフルオロシクロブチル（4-シクロブチル-3-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）カルバメート（実施例243、35 mg、34%）を得た。<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$  6.05（s, 1H）, 5.0（s, 1H）, 3.66（s, 3H）, 3.20–3.36（m, 2H）, 2.98–3.16（m, 2H）, 2.54–2.96（m, 6H）, 2.18–2.31（m, 2H）, 1.93–2.17（m, 3H）, 1.77–1.89（m, 1H）、LC-MS（方法A、ESI）：m/z, 376（M+H）<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.0分。

## 【0179】

## 方法M：

実施例374：1-（4-シクロブチル-3-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-3-（2,2-ジフルオロエチル）ウレア

## 【化 3 4】



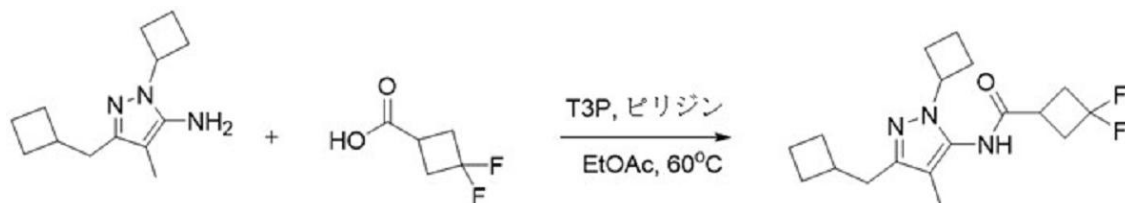
マイクロ波チューブ（2.0～5.0 mL）中、（4-シクロブチル-3-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）カルバミン酸フェニル（40 mg、0.11 mmol）及び2,2-ジフルオロエチルアミン（11 mg、0.13 mmol）の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド／ジオキサン（0.2 M、0.6 mL）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（38  $\mu$ L、0.22 mmol）を添加した。反応混合物を、マイクロ波条件下、120 °Cで45分間照射した。得られた反応混合物を逆相HPLCカラム（C18、10～100%アセトニトリル／水及び220 nm波長によるモニタリング）に注入して、1-（4-シクロブチル-3-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-3-（2,2-ジフルオロエチル）ウレア（実施例374、22 mg、57%）を得た。<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$  5.98（s, 1H）, 5.70–6.05（m, 1H）, 4.70（bs, 1H）, 3.69（s, 3H）, 3.37–3.50（m,

2 H), 3.25–3.37 (m, 2 H), 2.80–2.99 (m, 4 H), 2.19–2.29 (m, 2 H), 2.07–2.17 (m, 2 H), 1.93–2.06 (m, 1 H), 1.77–1.88 (m, 1 H)、LC-MS (方法A、ESI):  $m/z$ , 349 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$  = 3.5 分。

【0180】

方法N:

実施例483: N-(1-シクロブチル-3-(シクロブチルメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド  
【化35】

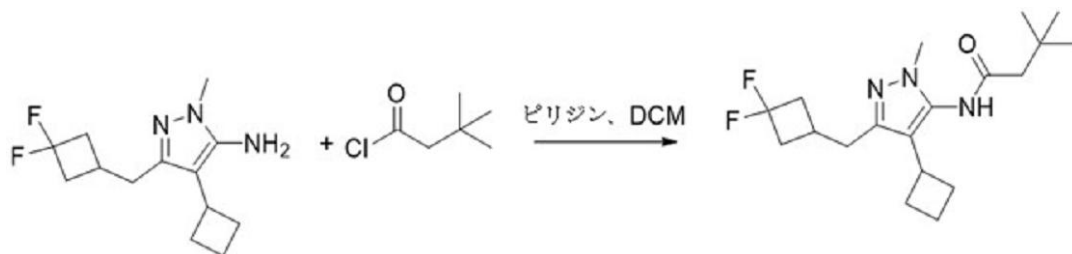


1-シクロブチル-3-(シクロブチルメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (0.030 g、0.118 mmol) の EtOAc 溶液に、3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸 (0.026 g、0.176 mmol)、ピリジン (0.019 g、0.019 mL、0.235 mmol) 及び無水プロピルホスホン溶液 (酢酸エチル中、50 重量%以上、0.070 mL、0.235 mmol) を添加した。混合物を、60℃で一晩攪拌し、次いで、DCMで希釈し、0.5 Mの HCl、H<sub>2</sub>O、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、及びブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。粗物質を、0~40% EtOAc / ヘキサンで溶出する 12 g のシリカゲルカラムで精製し、N-(1-シクロブチル-3-(シクロブチルメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド (実施例483、23 mg、収率50%) を得た。LC-MS (方法A、ESI):  $m/z$ , 388 (M+H)<sup>+</sup>、 $t_R$  = 3.9 分。

【0181】

方法O

実施例372: N-(4-シクロブチル-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド  
【化36】



DCM (0.39 mL) 中の 4-シクロブチル-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (25 mg、0.10 mmol) に、ピリジン (40 μL、0.49 mmol) 及び 3,3-ジメチルブタノイルクロリド (41 μL、0.29 mmol) を添加した。混合物を、室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を CH<sub>3</sub>OH (1 mL) 中の 3 M アンモニア中に溶解させた。混合物を 50℃で1時間攪拌し、濃縮した。粗物質に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を合わせ、濃縮した。粗物質を 0~100% EtOAc / ヘキサンで溶出する 4 g シリカゲルカラムで精製した。生成物を HPLC (C18 カラム、10~100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O で溶出する) によって再精製して、N-(4-シクロブチル-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピ

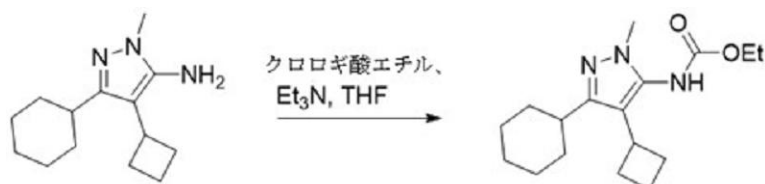
ラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド(実施例372、9.3mg、27%)を得た。

【0182】

方法P

実施例127: (4-シクロブチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸エチル

【化37】



10

THF中の4-シクロブチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(10.5mg、0.045mmol)に、トリエチルアミン(19μL、0.14mmol)及びクロロギ酸エチル(10μL、0.11mmol)を添加した。混合物を一晩攪拌し、LCMSにより、反応が完了しなかったことが決定された。混合物に、追加のトリエチルアミン(40μL、0.29mmol)及びクロロギ酸エチル(20μL、0.21mmol)を添加し、それを一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濃縮した。カラムクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(4-シクロブチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸エチル(実施例127、4.7mg、35%)を得た。

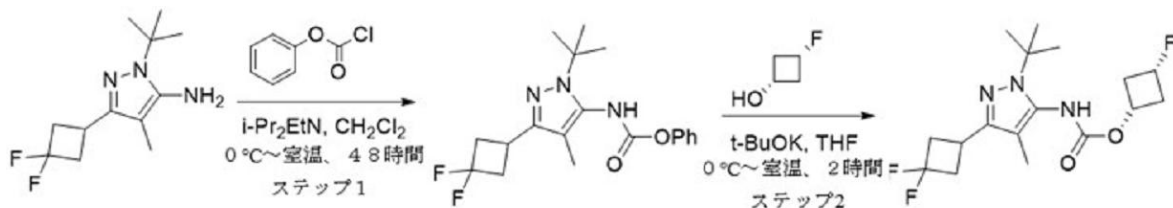
20

【0183】

方法Q

実施例542: (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸フェニル(1s,3s)-3-フルオロシクロブチル

【化38】



30

ステップ1. 1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(500mg、2.06mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.79mL、10.3mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)溶液に、0°Cで、5分間にわたってクロロギ酸フェニル(0.5mL、4.1mmol)を滴下し、溶液を室温で48時間攪拌した。反応の進行を、TLCによってモニターした。反応の完了後、揮発物を減圧下で除去し、得られた残渣を、15%~20%のEtOAc/ヘキサン勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート(600mg、81%)をオフホワイト色固体として得た。LC-MS(方法B、-veモード): m/z, 364(M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=5.4分。

40

【0184】

ステップ2. THF(3mL)中のカリウムtert-ブトキシド(155mg、1.39mmol)の混合物に、乾燥THF中の(1s,3s)-3-フルオロシクロブタン

50

ー１－オール（９３．８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下し、混合物を３０分間攪拌した。ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバメート（２５０ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）を、０℃で上記反応混合物に滴下し、次いで２時間攪拌した。ＴＬＣによって、反応の進行をモニターした。反応の完了後、揮発物を減圧下で除去し、得られた残渣を、１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバミン酸（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル（８５ｍｇ、３４％）をオフホワイト色固体として得た。

【０１８５】

10

$^1\text{H}$  NMR（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ $\text{D}_6$ ）： $\delta$  ８．８０－９．０４（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．２９（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．９６（ｍ，６Ｈ），１．９２－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）、ＬＣ－ＭＳ（方法Ｂ、－ｖｅモード）：ｍ／ｚ，３５８（ $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ 、 $t_{\text{R}}$ ＝４．９分。

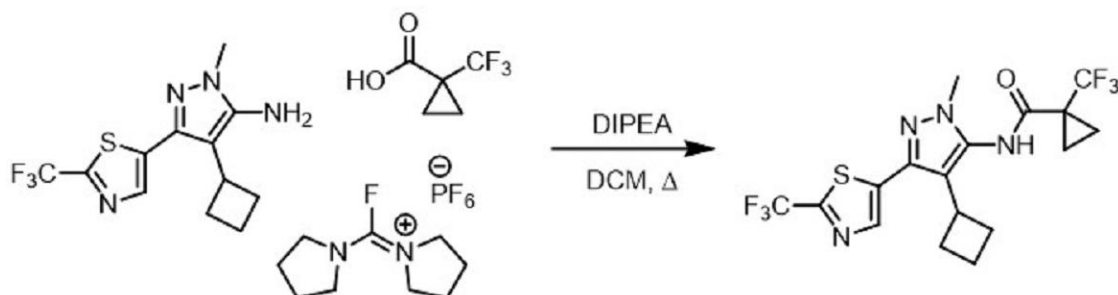
【０１８６】

方法Ｒ：

実施例１８０：Ｎ－（４－シクロブチル－１－メチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

20

【化３９】



30

１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－カルボン酸（０．０２７ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、１－（フルオロ（ピロリジン－１－イル）メチレン）ピロリジン－１－イウムヘキサフルオロホスフェート（Ⅴ）（０．０６３ｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、及びジイソプロピルエチルアミン（０．１０４ｍＬ、０．５９５ｍｍｏｌ）を、周囲温度でバイアル中のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中で３０分間攪拌し、続いて４－シクロブチル－１－メチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（０．０４０ｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルにキャップをして、パラフィルム及び電気テープで密封し、反応混合物を還流状態で一晩加熱した。ＬＣＭＳは、所望の生成物及びアミンの完全な消費を示す。ＤＣＭを高減圧中で除去し、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８ ＨＰＬＣカラムにロードし、１０～１００％ＭｅＣＮ／ $\text{H}_2\text{O}$ で溶出して、 $^1\text{H}$ －ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、 $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．００－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｂｓ，２Ｈ）、ＬＣ－ＭＳ（方法Ａ、ＥＳⅠ）：ｍ／ｚ，４３９（ $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 、 $t_{\text{R}}$ ＝４．２分によって確認されるように、Ｎ－（４－シクロブチル－１－メチル－３－（２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド８ｍｇ（１４％）を得た。

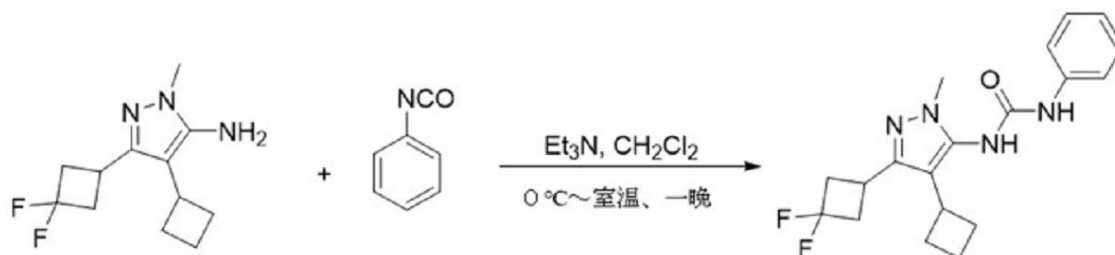
40

【０１８７】

方法Ｓ：

50

実施例 217: 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フェニルウレア  
【化 40】



10

4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (30 mg、0.12 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、0°Cで、イソシアナ酸フェニル (20  $\mu$ L、0.18 mmol) 及びトリエチルアミン (35  $\mu$ L、0.24 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を、一晚室温で攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、得られた残渣をアセトニトリルに溶解し、逆相 HPLC カラム (C18、10~100% アセトニトリル/水、及び 220 nm 波長でのモニタリング) によって精製して、1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フェニルウレアを白色固体 (実施例 217、14 mg、32%) として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.37 (m, 4H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 2H), 2.80-3.01 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 4H), 1.91-2.05 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H)、LC-MS (方法 A、ESI): m/z, 361 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=3.9 分。

20

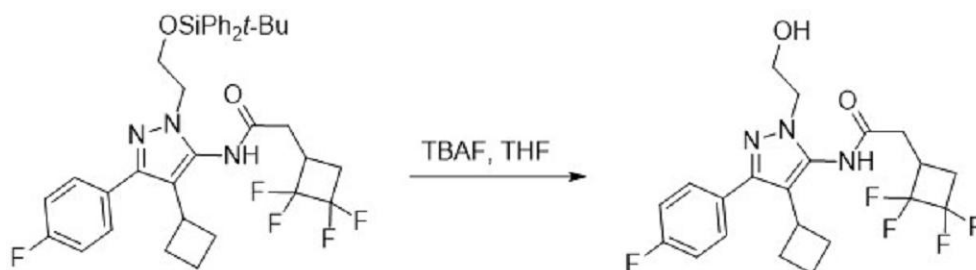
【0188】

方法 W

実施例 102: (R)-N-(4-シクロブチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル) アセタミド

30

【化 41】



THF (1 mL) 中の (R)-N-(1-(2-(tert-butylphenylsilyl)oxyethyl)-4-シクロブチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル) アセタミド (17 mg、0.025 mmol) に、TBAF 溶液 (50  $\mu$ L、0.05 mmol、THF 中 1 M) を添加した。2 時間後、TLC は出発物質の消費を示した。混合物を逆相 HPLC カラム (10~100% ACN/H<sub>2</sub>O) に直接適用することにより精製して、(R)-N-(4-シクロブチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル) アセタミド (実施例 102、8.3 mg、75%) を得た。

40

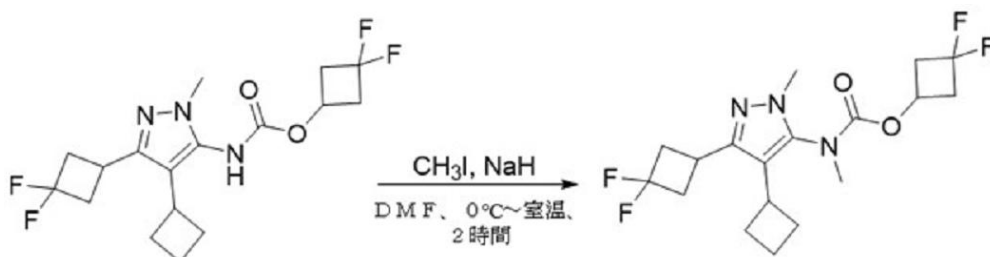
【0189】

方法 X

50

実施例 294：（４－シクロブチル－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（メチル）カルバミン酸 ３，３－ジフルオロシクロブチル

【化 4 2】



10

0℃で、DMF（0.3 mL）中の水素化ナトリウム（4 mg、0.16 mmol）のスラリーに、３，３－ジフルオロシクロブチル（４－シクロブチル－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）カルバメート（20 mg、0.053 mmol、0.6 mL DMF中）の溶液を添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで、ヨードメタン（4 μL、0.069 mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度まで温め、2時間攪拌し、この時点で、反応混合物を0℃まで冷却し、水素放出が停止するまで、これに飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を注意深く滴下することによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機部分を冷水（4回）及びブライン（1回）で洗浄し、次いで乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、0～100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、３，３－ジフルオロシクロブチル（４－シクロブチル－３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）（メチル）カルバメートを油状物（11 mg、53%）として得た。<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ 5.04（bs，1H），3.60（s，3H），3.19－3.35（m，2H），3.15（s，3H），2.93－3.05（m，2H），2.76－2.91（m，4H），2.45－2.60（m，1H），2.11－2.26（m，2H），1.92－2.10（m，3H），1.75－1.88（m，1H）、LC-MS（方法A、ESI）：m/z，390（M+H）<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>＝4.3分。

20

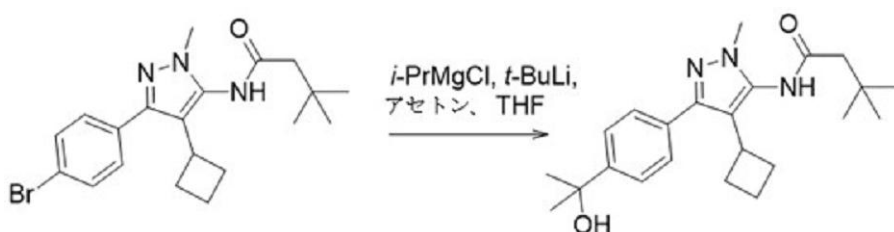
30

【0190】

方法 Y

実施例 77：N－（４－シクロブチル－３－（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３，３－ジメチルブタンアミド

【化 4 3】



40

N－（３－（４－ブロモフェニル）－４－シクロブチル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３，３－ジメチルブタンアミド（20 mg、0.05 mmol）をTHF（1.6 mL）中に溶解し、氷浴中で0℃まで冷却した。この溶液に、i-PrMgCl（42 μL、0.08 mmol、THF中2 M）を滴下して加えた。溶液を0℃で10分間攪拌し、次いで－78℃まで冷却し、t-BuLi（125 μL、0.21 mmol、ヘキサン中1 M）を滴下して加えた。溶液を－78℃で15分間攪拌し、次いでアセトン（36 μL、0.50 mmol）を添加し、溶液を1時間かけて室温まで温めた。混合

50

物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチし、次いで  $\text{EtOAc}$  で抽出した。抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濃縮した。この残渣を  $0.5\text{ mL}$  の  $\text{ACN}$  中に溶解させ、逆相  $\text{HPLC}$  ( $\text{C18}$  カラム、 $10 \sim 100\% \text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  で溶出) により精製して、 $N$ -(4-シクロブチル-3-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド (実施例 77、 $3.1\text{ mg}$ 、 $16\%$ ) を得た。

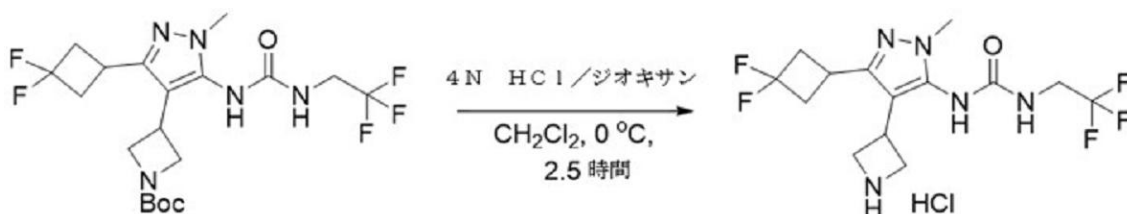
【0191】

方法 Z

実施例 442: 1-(4-(アゼチジン-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア塩酸塩

10

【化 44】



3-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-5-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレイド)-1H-ピラゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (50 mg、 $0.11\text{ mmol}$ ) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、 $4\text{ N HCl}$  / ジオキサン ( $654\text{ }\mu\text{L}$ ) を  $0^\circ\text{C}$  で滴下した。反応混合物を、 $0^\circ\text{C}$  で 2.5 時間撹拌した。LC-MS は、出発化合物が消費されたことを示した。揮発物を減圧下で除去し、得られた残渣をメタノール / ジエチルエーテル (1 : 9) で粉砕した。沈殿を濾過によって収集し、高減圧乾燥させて、1-(4-(アゼチジン-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア塩酸塩を白色固体 ( $38\text{ mg}$ 、 $88\%$ ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.14 (bs, 1H), 8.60–8.85 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 3.98–4.12 (m, 4H), 3.79–3.95 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.70–3.01 (m, 5H)、LC-MS (ESI):  $m/z$ , 368 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>、 $t_R$  = 2.3 分。

20

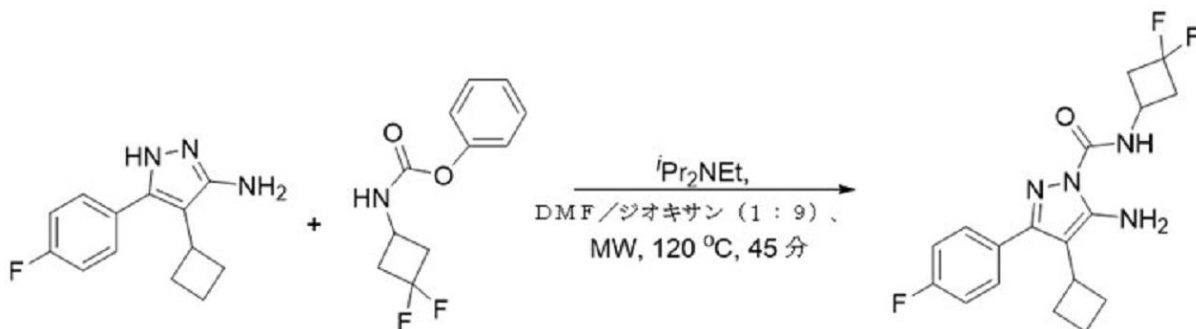
30

【0192】

方法 A A

実施例 251: 5-アミノ-4-シクロブチル-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

【化 45】



40

マイクロ波チューブ (2.0 ~ 5.0 mL) 中、4-シクロブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-アミン (30 mg、 $0.13\text{ mmol}$ ) 及び (3

50

、3-ジフルオロシクロブチル)カルバミン酸フェニル(44mg、0.19mmol)のDMF/ジオキサン(0.7mL、1:9)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(45μL、0.26mmol)を添加した。反応混合物を、マイクロ波条件下、120℃で45分間照射した。得られた反応混合物を逆相HPLCカラム(C18、10~100%アセトニトリル/水、及び220nm波長でモニタリング)に直接注入して、5-アミノ-4-シクロブチル-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミドを白色固体(実施例251、12mg、25%)として得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.51(m, 2H), 7.30-7.37(m, 1H), 7.04-7.18(m, 2H), 5.39(s, 2H), 4.21-4.37(m, 1H), 3.39-3.54(m, 1H), 2.95-3.14(m, 2H), 2.55-2.75(m, 2H), 2.03-2.22(m, 4H), 1.84-1.99(m, 1H), 1.77-1.83(m, 1H)、LC-MS(ESI): m/z, 365(M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=4.5分。

10

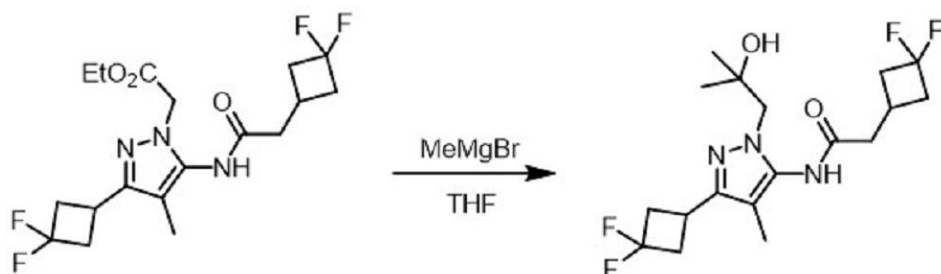
【0193】

方法BB:

実施例555: 2-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド

【化46】

20



臭化メチルマグネシウム(0.658、1.97mmol、Et<sub>2</sub>O中3.0M)を、2-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(0.080g、0.197mmol)の1.0mLのTHF溶液に添加し、反応混合物を一晩撹拌した。反応物を1N HClでクエンチし、抽出し(EtOAcで2回)、合わせた有機物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、揮発物を除去して粗残渣を得て、分取HPLC(C18カラム、10~100%MeCN/H<sub>2</sub>O)によって精製して、<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.25-3.30(m, 1H), 2.78-2.91(m, 6H), 2.61(bs, 3H), 2.46(s, 1H), 2.22-2.39(m, 2H), 1.92(s, 3H), 1.22(s, 6H)、LC-MS(ESI): m/z, 392(M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=3.6分によって確認されるように、2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド12mg(16%)を得た。

30

40

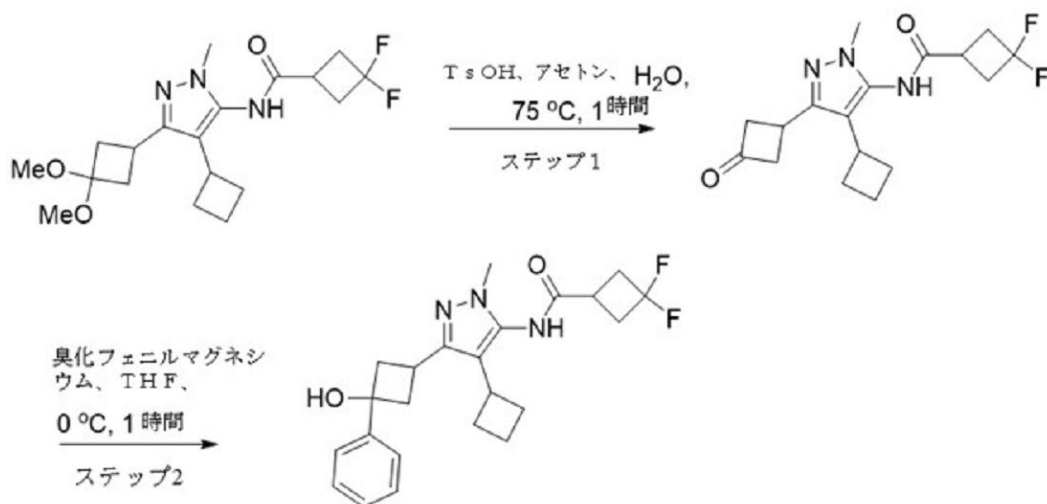
【0194】

方法CC

実施例238: N-(4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシ-3-フェニルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド

50

## 【化 4 7】



10

ステップ1. N- (4-シクロブチル-3- (3,3-ジメトキシシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド (0.097 g、0.253 mmol) をアセトン／水 (4 mL、3:1) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.048 g、0.253 mmol) を添加した。混合物を、75 °Cで1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた固体をDCMに採取し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。次いで、有機物を濃縮して、N- (4-シクロブチル-1-メチル-3- (3-オキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミドを白色固体として得て (73.9 mg、収率87%)、これを更に精製することなく、次のステップで使用した。LC-MS (ESI): m/z, 338 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=3.4分。

20

## 【0195】

ステップ2. N- (4-シクロブチル-1-メチル-3- (3-オキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド (0.097 g、0.147 mmol) をTHF (0.500 mL) に溶解し、臭化フェニルマグネシウム溶液 (0.134 mL、0.741 mmol) を添加した。混合物を、0 °Cで1時間攪拌した。反応物を、飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、室温まで温めた。混合物をEtOAc (2×10 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗物質を、MeOH／DCM (0~10%) で溶出する12 gのシリカゲルカラムで精製し、N- (4-シクロブチル-3- (3-ヒドロキシ-3-フェニルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド (30 mg、収率62%) を得た。LC-MS (ESI): m/z, 416 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=3.7分。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-D<sub>4</sub>): δ 7.60-7.62 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.01-3.18 (m, 2H), 2.81-2.98 (m, 6H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 4H), 2.0-2.09 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 1H)。

30

40

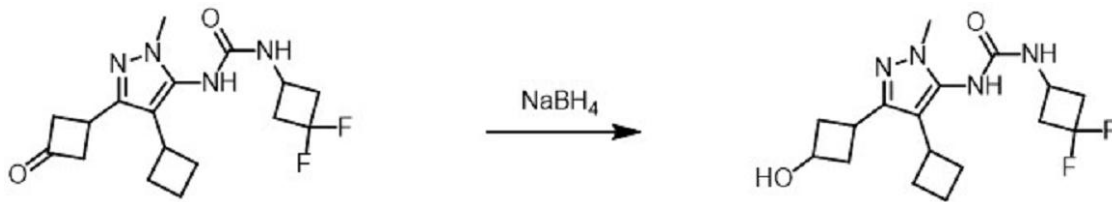
## 【0196】

## 方法DD

実施例332: 1- (4-シクロブチル-3- (3-ヒドロキシシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3- (3,3-ジフルオロシクロブチル) ウレア

50

## 【化 48】



1- (4-シクロブチル-1-メチル-3- (3-オキシシクロブチル) -1H-ピラゾール-5-イル) -3- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) ウレア (0.016 g、0.045 mmol) を、0℃で無水メタノール (2 mL) に溶解し、NaBH<sub>4</sub> (0.003 g、0.091 mmol) を、N<sub>2</sub> 下で添加し、反応混合物を1時間攪拌した。LCMSは、生成物の形成を確認した。混合物を、室温まで温め、濃縮した。得られた固体をDCM中に採取し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。有機物を濃縮し、粗物質を、MeOH / DCM (0~10%) で溶出する12 gのシリカゲルカラムで精製して、白色固体の1- (4-シクロブチル-3- (3-ヒドロキシシクロブチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -3- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) ウレアを得た。(9 mg、56%)。LC-MS (ESI) : m/z, 355 (M+H)<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.9分。

10

## 【0197】

これらの方法によって作製される化合物を表1に示す。

20

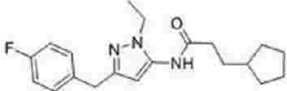
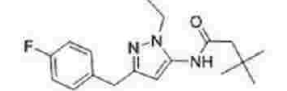
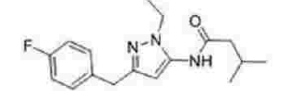
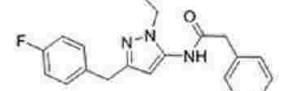
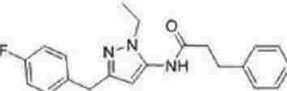
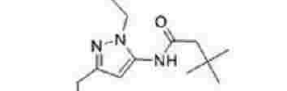
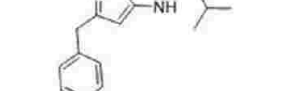
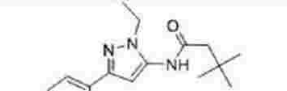
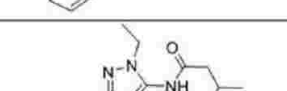
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 化合物及び特性評価データのリスト

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | 名称                                                         | LCMS<br>室温<br>(分)* | m/z<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 1         |    | 3-シクロペンチル-N-(1-エチル-3-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロペンアミド    | 4.1                | 344                       |
| 2         |    | N-(1-エチル-3-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド      | 3.8                | 318                       |
| 3         |    | N-(1-エチル-3-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メチルブタンアミド         | 3.6                | 304                       |
| 4         |    | N-(1-エチル-3-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド        | 3.8                | 338                       |
| 5         |    | N-(1-エチル-3-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド       | 3.9                | 352                       |
| 6         |   | N-(3-ベンジル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド              | 3.8                | 300                       |
| 7         |  | N-(3-ベンジル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メチルブタンアミド                 | 3.6                | 286                       |
| 8         |  | N-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド              | 3.9                | 286                       |
| 9         |  | N-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メチルブタンアミド                 | 3.7                | 272                       |
| 10        |  | N-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド | 3.2                | 315                       |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

|    |  |                                                                               |     |     |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 11 |  | N-(1-(2-フルオロエチル)-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                         | 3.6 | 304 |
| 12 |  | N-(4-シクロプロチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド                  | 4.3 | 320 |
| 13 |  | (4-シクロプロチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸エチル                                   | 3   | 238 |
| 14 |  | N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                       | 4.1 | 340 |
| 15 |  | N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド        | 4   | 392 |
| 16 |  | (R)-N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド  | 4   | 410 |
| 17 |  | (S)-N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド  | 4   | 410 |
| 18 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.1 | 396 |
| 19 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.1 | 396 |
| 20 |  | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド        | 4   | 378 |

10

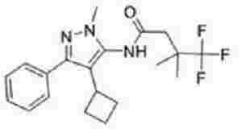
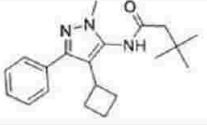
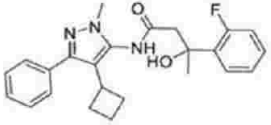
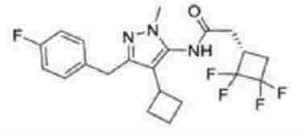
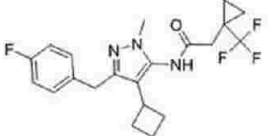
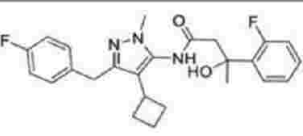
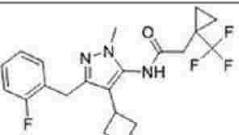
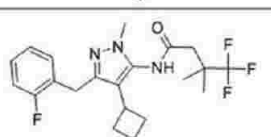
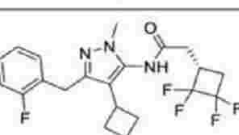
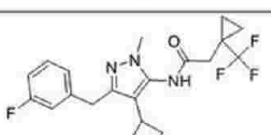
20

30

40

50

【表 1 - 3】

|    |                                                                                     |                                                                                       |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 21 |    | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                  | 4.3 | 380 |
| 22 |    | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                               | 4.1 | 326 |
| 23 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド             | 4.1 | 408 |
| 24 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.1 | 428 |
| 25 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド        | 4.1 | 410 |
| 26 |   | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブタンアミド     | 4.2 | 440 |
| 27 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド       | 4.1 | 410 |
| 28 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド          | 4.3 | 412 |
| 29 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.1 | 428 |
| 30 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド       | 4.1 | 410 |

10

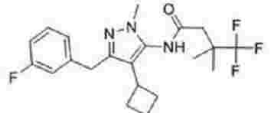
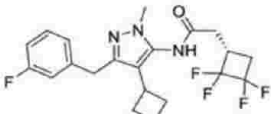
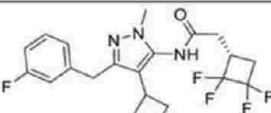
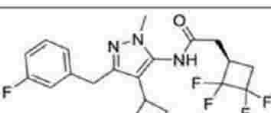
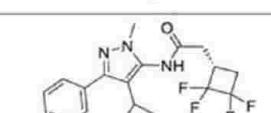
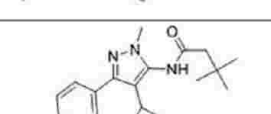
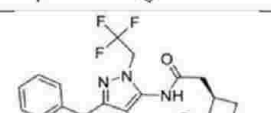
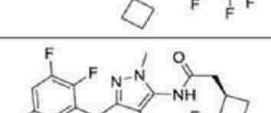
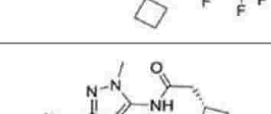
20

30

40

50

【表 1 - 4】

|    |                                                                                     |                                                                                                |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 31 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                   | 4.3 | 412 |
| 32 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド          | 4.1 | 428 |
| 33 |    | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド          | 4.1 | 428 |
| 34 |    | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド          | 4.1 | 428 |
| 35 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド           | 4.1 | 414 |
| 36 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                                | 4.2 | 344 |
| 37 |  | (S)-N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド    | 4.3 | 478 |
| 38 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド    | 4.2 | 464 |
| 39 |  | (R)-N-(3-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.3 | 437 |
| 40 |  | (S)-N-(3-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.1 | 437 |

10

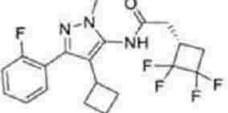
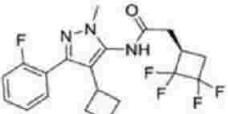
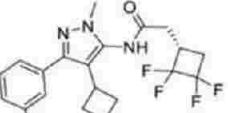
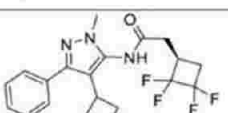
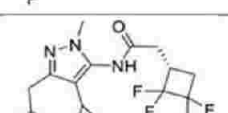
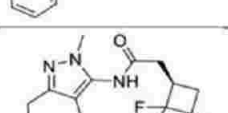
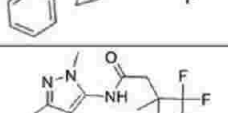
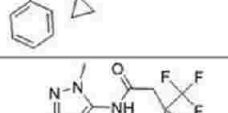
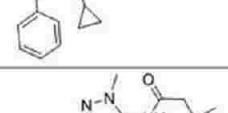
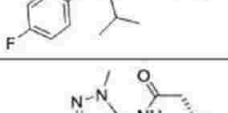
20

30

40

50

【表 1 - 5】

|    |                                                                                     |                                                                                       |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 41 |    | (R)-N-(4-シクロプロピル-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド | 4.1 | 414 |
| 42 |    | (S)-N-(4-シクロプロピル-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド | 4.1 | 414 |
| 43 |    | (R)-N-(4-シクロプロピル-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド | 4.1 | 414 |
| 44 |    | (S)-N-(4-シクロプロピル-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド | 4.1 | 414 |
| 45 |    | (R)-N-(3-ベンジル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド         | 3.9 | 396 |
| 46 |   | (S)-N-(3-ベンジル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド         | 3.9 | 396 |
| 47 |  | N-(3-ベンジル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                  | 4.1 | 380 |
| 48 |  | N-(3-ベンジル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド               | 3.9 | 378 |
| 49 |  | N-(3-(4-フルオロフェニル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                        | 4.1 | 332 |
| 50 |  | (R)-N-(3-(4-フルオロフェニル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド  | 4   | 402 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

|    |  |                                                                                                     |     |     |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 51 |  | (S)-N-(3-(4-フルオロフェニル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                | 4   | 402 |
| 52 |  | (R)-N-(3-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                      | 3.8 | 374 |
| 53 |  | (S)-N-(3-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                      | 3.8 | 374 |
| 54 |  | 4,4,4-トリフルオロ-N-(3-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                               | 4   | 358 |
| 55 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド         | 4.2 | 464 |
| 56 |  | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド               | 4.2 | 446 |
| 57 |  | 2-((1,1'-ビ(シクロプロパン))-1-イル)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド             | 4.4 | 418 |
| 58 |  | N-(3-(4-フルオロフェニル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド                      | 4   | 384 |
| 59 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.3 | 482 |
| 60 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.3 | 482 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

|    |  |                                                                                                            |     |     |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 61 |  | (S)-N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセタミド                       | 4.1 | 414 |
| 62 |  | N-(4-イソプロピル-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                                     | 4.5 | 398 |
| 63 |  | (R)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセタミド                | 4.3 | 468 |
| 64 |  | N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                 | 4.5 | 466 |
| 65 |  | N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド              | 4.3 | 464 |
| 66 |  | (R)-N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド            | 4.1 | 450 |
| 67 |  | (S)-N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド            | 4.1 | 450 |
| 68 |  | N-(3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド                                            | 3.3 | 290 |
| 69 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド | 4.3 | 434 |
| 70 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド                  | 4.1 | 432 |

10

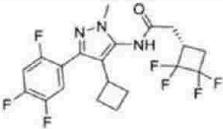
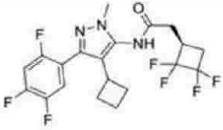
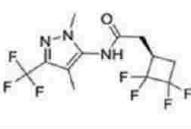
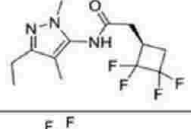
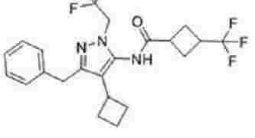
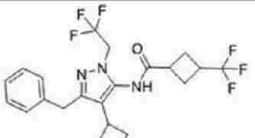
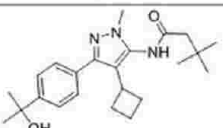
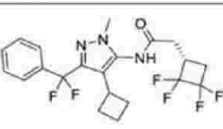
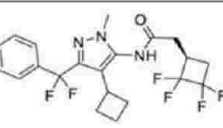
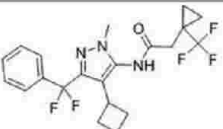
20

30

40

50

【表 1 - 8】

|    |                                                                                               |                                                                                                        |     |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 71 |              | (R)-N-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                            | 4.2 | 450 |
| 72 |              | (S)-N-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                            | 4.2 | 450 |
| 73 |              | (S)-N-(1,4-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                          | 3.7 | 348 |
| 74 |              | (S)-N-(3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                                  | 3.4 | 308 |
| 75 | <br>立体異性体 1  | N-(3-ベンジル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)シクロプロタン-1-カルボキサミド        | 4.3 | 460 |
| 76 | <br>立体異性体 2 | N-(3-ベンジル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)シクロプロタン-1-カルボキサミド        | 4.4 | 460 |
| 77 |            | N-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド | 3.7 | 384 |
| 78 |            | (R)-N-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド                                      | 4.3 | 446 |
| 79 |            | (S)-N-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド                                      | 4.3 | 446 |
| 80 |            | N-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                                         | 3.9 | 428 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

|    |  |                                                                                                          |     |     |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 81 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド             | 4.4 | 480 |
| 82 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド             | 4.4 | 480 |
| 83 |  | (R)-N-(3-ベンゾイル-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド                            | 4.1 | 424 |
| 84 |  | (R)-N-(3-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド        | 4.4 | 459 |
| 85 |  | (S)-N-(3-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド        | 4.4 | 459 |
| 86 |  | N-(3-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                 | 4.7 | 443 |
| 87 |  | N-(3-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド              | 4.4 | 441 |
| 88 |  | (R)-N-(4-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.3 | 516 |
| 89 |  | (S)-N-(4-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド  | 4.3 | 516 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

|    |  |                                                                                                   |     |     |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 90 |  | N-(4-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド | 4.3 | 498 |
| 91 |  | (R)-N-(1-(シアノメチル)-4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセタミド         | 4.2 | 439 |
| 92 |  | (S)-N-(1-(シアノメチル)-4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセタミド         | 4.2 | 439 |
| 93 |  | (S)-N-(3-(4-シアノフェニル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド              | 3.9 | 421 |
| 94 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド         | 45  | 455 |
| 95 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド      | 4.4 | 453 |
| 96 |  | N-(3-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド                  | 3.8 | 391 |
| 97 |  | (R)-N-(4-シクロプロピル-3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセタミド              | 4   | 426 |
| 98 |  | (R)-N-(4-シクロプロピル-3-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロピル)アセトアミド   | 4.3 | 464 |

10

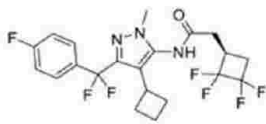
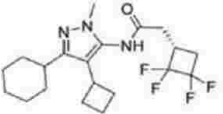
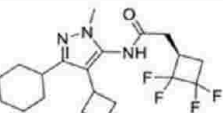
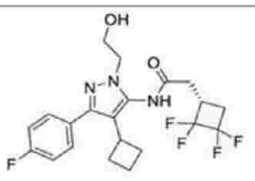
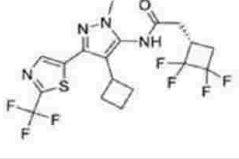
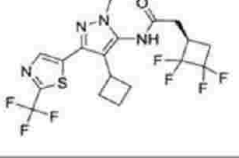
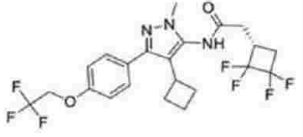
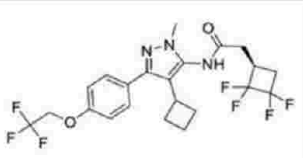
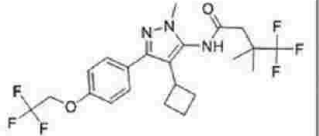
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                                     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 99  |    | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(ジフルオロ<br>(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチ<br>ル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-<br>テトラフルオロシクロプロチル)アセト<br>アミド     | 4.3 | 464 |
| 100 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-シクロヘキ<br>シル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル<br>)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロ<br>プロチル)アセタミド                         | 4.4 | 402 |
| 101 |    | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-シクロヘキ<br>シル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル<br>)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロ<br>プロチル)アセタミド                         | 4.4 | 402 |
| 102 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロ<br>フェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-<br>1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テ<br>トラフルオロシクロプロチル)アセタミ<br>ド       | 3.9 | 444 |
| 103 |   | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-<br>(トリフルオロメチル)チアゾール-5-<br>イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-<br>(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチ<br>ル)アセトアミド  | 4.3 | 471 |
| 104 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-<br>(トリフルオロメチル)チアゾール-5-<br>イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-<br>(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチ<br>ル)アセトアミド  | 4.3 | 471 |
| 105 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(4-<br>(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニ<br>ル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-<br>テトラフルオロシクロプロチル)アセト<br>アミド | 4.1 | 494 |
| 106 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(4-<br>(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニ<br>ル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-<br>テトラフルオロシクロプロチル)アセト<br>アミド | 4.1 | 494 |
| 107 |  | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(4-<br>(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニ<br>ル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリ<br>フルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド              | 4.3 | 478 |

10

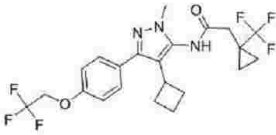
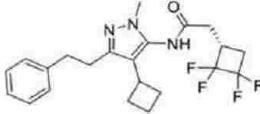
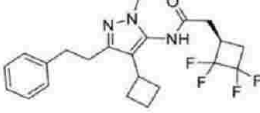
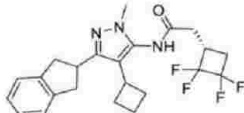
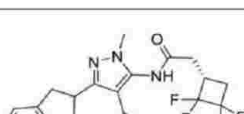
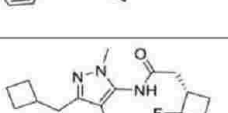
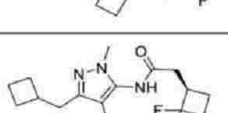
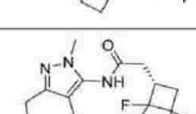
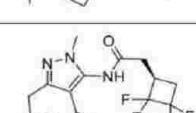
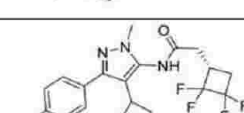
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                  |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 108 |    | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)アセトアミド    | 4.1 | 476 |
| 109 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェネチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド                    | 4.2 | 424 |
| 110 |    | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-フェネチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド                    | 4.2 | 424 |
| 111 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.4 | 436 |
| 112 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.4 | 436 |
| 113 |   | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(シクロプロチルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド            | 4.2 | 388 |
| 114 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(シクロプロチルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド            | 4.2 | 388 |
| 115 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-ネオペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                  | 4.2 | 390 |
| 116 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-ネオペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                  | 4.2 | 390 |
| 117 |  | (R)-N-(3-(4-シアノフェニル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド             | 3.9 | 421 |

10

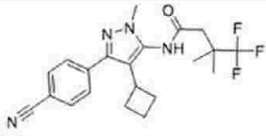
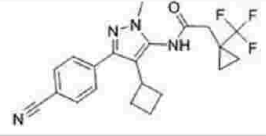
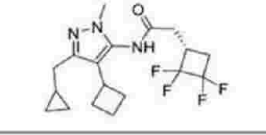
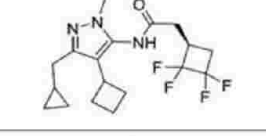
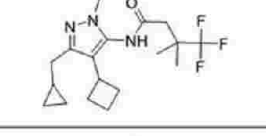
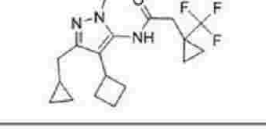
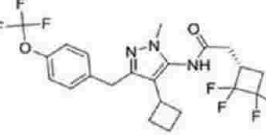
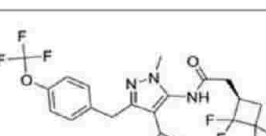
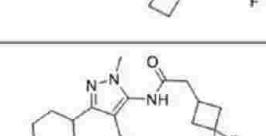
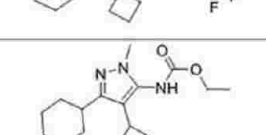
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

|     |                                                                                     |                                                                                            |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 118 |    | N-(3-(4-シアノフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                 | 4.1 | 405 |
| 119 |    | N-(3-(4-シアノフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド              | 3.9 | 403 |
| 120 |    | (R)-N-(4-シクロブチル-3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセトアミド        | 3.9 | 374 |
| 121 |    | (S)-N-(4-シクロブチル-3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセトアミド        | 3.9 | 374 |
| 122 |    | N-(4-シクロブチル-3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                | 4.1 | 358 |
| 123 |   | N-(4-シクロブチル-3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド              | 3.9 | 356 |
| 124 |  | (R)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド | 4.4 | 494 |
| 125 |  | (S)-N-(4-シクロブチル-1-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)アセタミド | 4.4 | 494 |
| 126 |  | N-(4-シクロブチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド                        | 4.2 | 366 |
| 127 |  | (4-シクロブチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸エチル                                          | 4.2 | 306 |

10

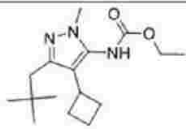
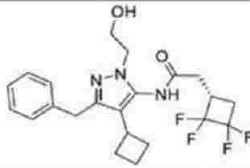
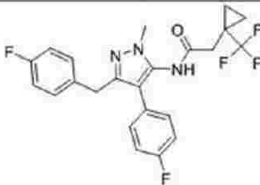
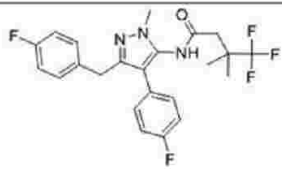
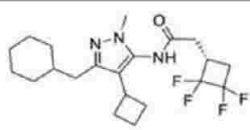
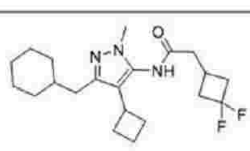
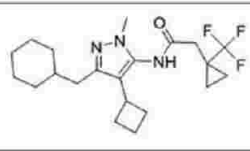
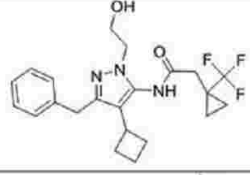
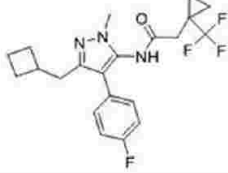
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

|     |                                                                                     |                                                                                       |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 128 |    | (4-シクロプロチル-1-メチル-3-ネオペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸エチル                                     | 4.1 | 294 |
| 129 |    | (R)-N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-(2-ヒドロキエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセタミド  | 3.9 | 440 |
| 130 |    | N-(3-(4-フルオロベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド  | 4.1 | 450 |
| 131 |    | 4,4,4-トリフルオロ-N-(3-(4-フルオロベンジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド     | 4.3 | 452 |
| 132 |   | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 4.5 | 416 |
| 133 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド           | 4.4 | 380 |
| 134 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド       | 4.6 | 398 |
| 135 |  | N-(3-ベンジル-4-シクロプロチル-1-(2-ヒドロキエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド        | 3.8 | 422 |
| 136 |  | N-(3-(シクロプロチルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド  | 4.2 | 410 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 15】

|     |  |                                                                                                             |     |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 137 |  | N-(3-(シクロプロピルメチル)-4-(4-フル<br>オロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾー<br>ル-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロ<br>プロピル)アセトアミド                | 4.1 | 392 |
| 138 |  | N-(3-((5-クロロチオフエン-2-イル)メ<br>チル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-<br>ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオ<br>ロシクロプロピル)アセトアミド           | 4.2 | 414 |
| 139 |  | N-(3-((5-クロロチオフエン-2-イル)メ<br>チル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-<br>ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオ<br>ロメチル)シクロプロピル)アセトア<br>ミド   | 4.3 | 432 |
| 140 |  | N-(3-((5-クロロチオフエン-2-イル)メ<br>チル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-<br>ピラゾール-5-イル)-2-シクロプロピル<br>アセトアミド                      | 3.3 | 378 |
| 141 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(1-フ<br>ェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾー<br>ル-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロ<br>プロピル)アセトアミド                  | 4.1 | 400 |
| 142 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(1-フ<br>ェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾー<br>ル-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチ<br>ル)シクロプロピル)アセトアミド              | 4.2 | 418 |
| 143 |  | N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフ<br>ェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-<br>イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シク<br>ロプロピル)アセタミド                  | 4.3 | 410 |
| 144 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(2-(ト<br>リフルオロメチル)チアゾール-5-イ<br>ル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1(トリ<br>フルオロメチル)シクロプロピル)アセ<br>トアミド | 4.4 | 467 |
| 145 |  | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(2-(ト<br>リフルオロメチル)チアゾール-5-イ<br>ル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(オキセ<br>タン-3-イル)アセトアミド              | 3.5 | 401 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

|     |  |                                                                                               |     |     |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 146 |  | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド         | 4.3 | 461 |
| 147 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド   | 4.3 | 479 |
| 148 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド   | 4.3 | 479 |
| 149 |  | N-(1,4-ジメチル-3-フェノキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                                             | 3.2 | 302 |
| 150 |  | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド      | 4.3 | 424 |
| 151 |  | (R)-N-(1,4-ジメチル-3-フェノキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド                       | 3.3 | 372 |
| 152 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド      | 4.2 | 436 |
| 153 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3-テトラフルオロシクロプロチル)アセトアミド | 3.6 | 431 |
| 154 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド           | 3.4 | 395 |
| 155 |  | N-(3-(5-クロチオフェン-2-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド               | 4.3 | 400 |

10

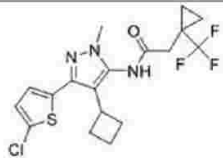
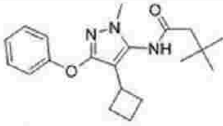
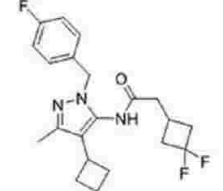
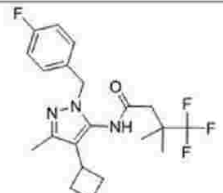
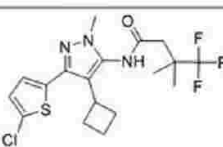
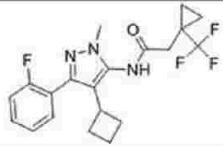
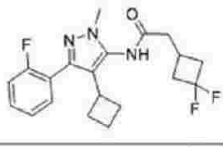
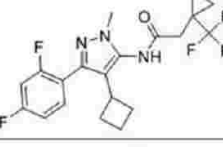
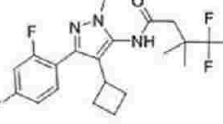
20

30

40

50

【表 1 - 17】

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 156 |    | N-(3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド | 4.4 | 418 |
| 157 |    | N-(4-シクロブチル-1-メチル-3-フェノキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                             | 3.6 | 342 |
| 158 |    | N-(4-シクロブチル-1-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド            | 3.9 | 392 |
| 159 |    | N-(4-シクロブチル-1-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド         | 4.3 | 412 |
| 160 |   | N-(3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド    | 4.7 | 420 |
| 161 |  | N-(4-シクロブチル-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド       | 4   | 396 |
| 162 |  | N-(4-シクロブチル-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド            | 3.8 | 378 |
| 163 |  | N-(4-シクロブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセタミド    | 4   | 414 |
| 164 |  | N-(4-シクロブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド      | 4.2 | 416 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

|     |  |                                                                               |     |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 165 |  | N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセタミド            | 3.9 | 396 |
| 166 |  | N-(4-(2-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン)アミド              | 3.5 | 382 |
| 167 |  | N-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド            | 4.3 | 356 |
| 168 |  | N-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)アセトアミド       | 3.6 | 379 |
| 169 |  | N-(4-(2-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド      | 4   | 378 |
| 170 |  | N-(4-(2-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド      | 4   | 378 |
| 171 |  | N-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド      | 4.2 | 382 |
| 172 |  | (S)-N-(4-(2-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド  | 4.2 | 338 |
| 173 |  | (R)-N-(4-(2-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド  | 4.2 | 338 |
| 174 |  | (S)-N-(4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド | 3.8 | 346 |

10

20

30

40

50

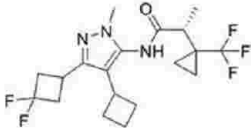
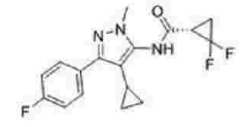
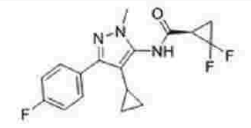
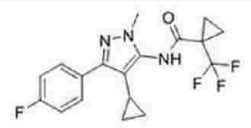
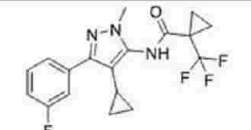
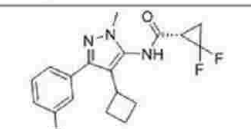
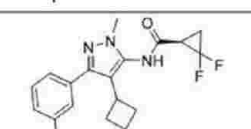
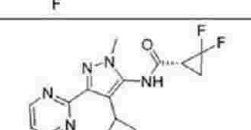
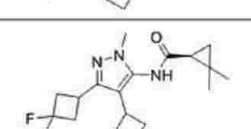
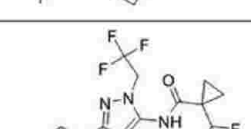
10

20

30

40

【表 1 - 20】

|     |                                                                                     |                                                                                               |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 184 |    | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンアミド    | 4.2 | 406 |
| 185 |    | (S)-N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド               | 3.7 | 336 |
| 186 |    | (R)-N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド               | 3.7 | 336 |
| 187 |    | N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド               | 3.9 | 368 |
| 188 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド               | 4.1 | 382 |
| 189 |   | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド               | 3.9 | 350 |
| 190 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド               | 3.8 | 350 |
| 191 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド               | 3.1 | 334 |
| 192 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド          | 4   | 338 |
| 193 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド | 4.4 | 450 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

|     |  |                                                                                           |     |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 194 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド | 4.1 | 378 |
| 195 |  | (S)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド | 4.1 | 378 |
| 196 |  | (R)-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド           | 3.2 | 334 |
| 197 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  | 4.1 | 408 |
| 198 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド  | 3.7 | 382 |
| 199 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド  | 3.7 | 382 |
| 200 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,5,5-トリフルオロ-3,3-ジメチルペンタンアミド       | 4.3 | 408 |
| 201 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド         | 3.8 | 374 |
| 202 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド         | 3.8 | 360 |

10

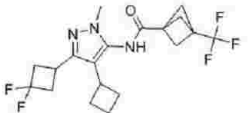
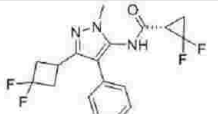
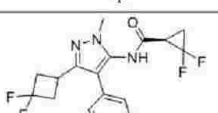
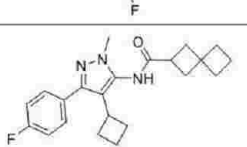
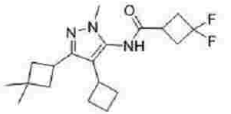
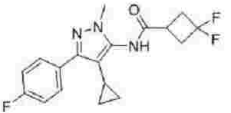
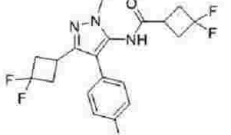
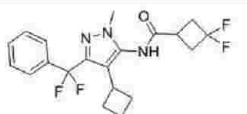
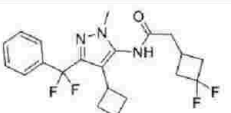
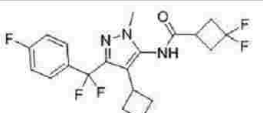
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 203 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド | 4.1 | 404 |
| 204 |    | (S)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド     | 3.8 | 386 |
| 205 |    | (R)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド     | 3.8 | 386 |
| 206 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド                         | 4.4 | 368 |
| 207 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジメチルシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド                | 4.3 | 352 |
| 208 |   | N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド                     | 3.8 | 350 |
| 209 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド          | 3.9 | 400 |
| 210 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド                 | 4.2 | 396 |
| 211 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド                | 4.2 | 410 |
| 212 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド           | 4.2 | 414 |

10

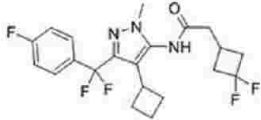
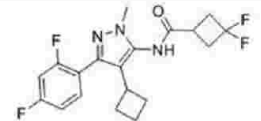
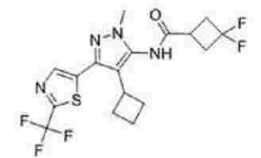
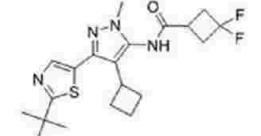
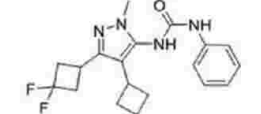
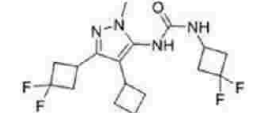
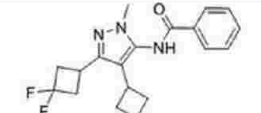
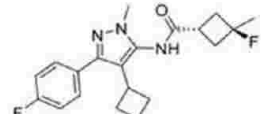
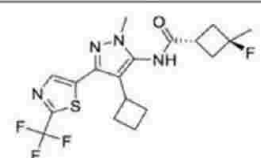
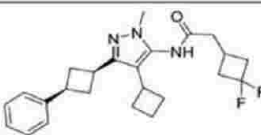
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                   |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 213 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド             | 4.2 | 428 |
| 214 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド                    | 3.9 | 382 |
| 215 |    | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド          | 4.1 | 421 |
| 216 |    | N-(3-(2-(tert-ブチル)チアゾール-5-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド           | 4.3 | 409 |
| 217 |    | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フェニルウレア                                  | 3.9 | 361 |
| 218 |   | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア                    | 3.6 | 375 |
| 219 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンザミド                                       | 3.9 | 346 |
| 220 |  | trans-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-3-メチルシクロプロタン-1-カルボキサミド              | 4   | 360 |
| 221 |  | trans-N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-3-メチルシクロプロタン-1-カルボキサミド | 4.2 | 417 |
| 222 |  | N-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(cis)-(3-フェニルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド              | 4.4 | 414 |

10

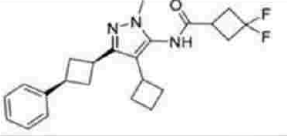
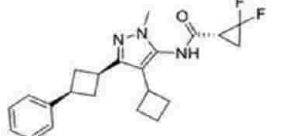
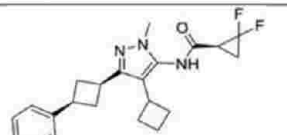
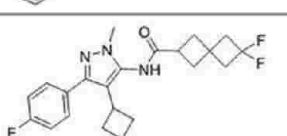
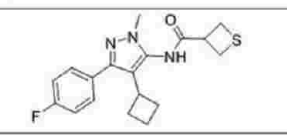
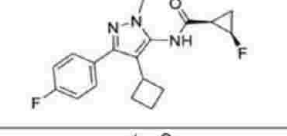
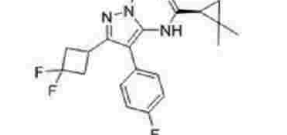
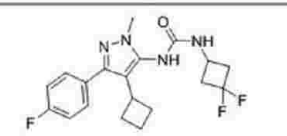
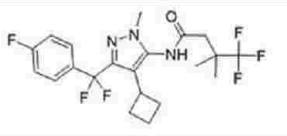
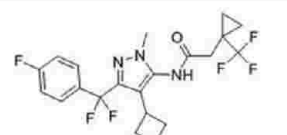
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

|     |                                                                                     |                                                                                           |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 223 |    | N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(3-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド            | 4.4 | 400 |
| 224 |    | (R)-N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(3-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド        | 4.4 | 386 |
| 225 |    | (S)-N-(4-シクロプロピル-1-メチル-3-(3-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド        | 4.4 | 386 |
| 226 |    | N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,6-ジフルオロスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド          | 4.1 | 404 |
| 227 |    | N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チエタン-3-カルボキサミド                            | 3.8 | 346 |
| 228 |   | (1R,2R)-N-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド          | 3.6 | 332 |
| 229 |  | (S)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボキサミド | 4   | 378 |
| 230 |  | 1-(4-シクロプロピル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)ウレア                  | 3.7 | 379 |
| 231 |  | N-(4-シクロプロピル-3-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド    | 4.6 | 448 |
| 232 |  | N-(4-シクロプロピル-3-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド | 4.3 | 446 |

10

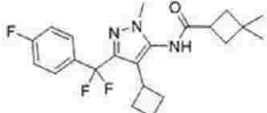
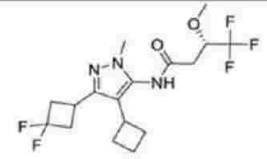
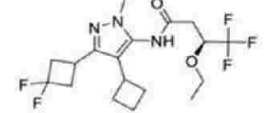
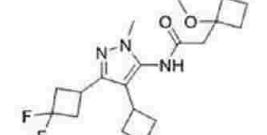
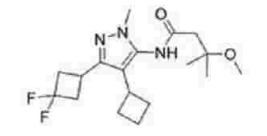
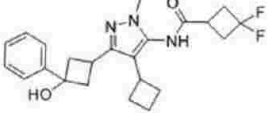
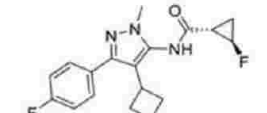
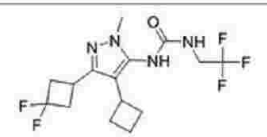
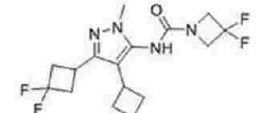
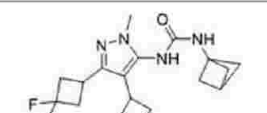
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 233 |    | N-(4-シクロブチル-3-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド  | 4.6 | 406 |
| 234 |    | (S)-N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタンアミド  | 3.9 | 396 |
| 235 |    | (S)-N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-エトキシ-4,4,4-トリフルオロブタンアミド  | 4.1 | 410 |
| 236 |    | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-メトキシシクロブチル)アセトアミド         | 3.9 | 368 |
| 237 |    | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メトキシ-3-メチルブタンアミド             | 3.8 | 356 |
| 238 |   | N-(4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシ-3-フェニルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド | 3.7 | 416 |
| 239 |  | (1S,2R)-N-(4-シクロブチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド     | 3.8 | 332 |
| 240 |  | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア         | 3.6 | 367 |
| 241 |  | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド       | 3.6 | 361 |
| 242 |  | 1-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア    | 3.7 | 351 |

10

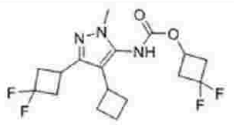
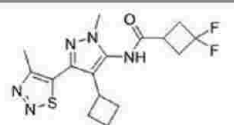
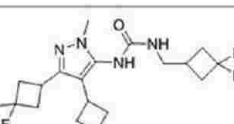
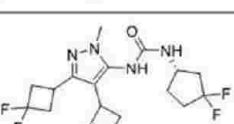
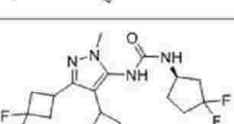
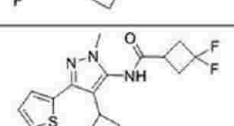
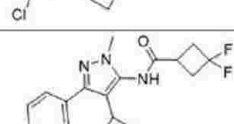
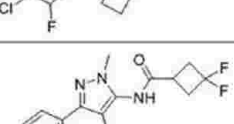
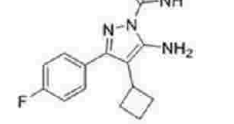
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

|     |                                                                                     |                                                                                         |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 243 |    | 3,3-ジフルオロシクロブチル (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート                | 4   | 376 |
| 244 |    | N-(4-シクロブチル-1-メチル-3-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド | 3.6 | 368 |
| 245 |    | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ウレア        | 3.7 | 389 |
| 246 |    | (S)-1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ウレア        | 3.7 | 389 |
| 247 |    | (R)-1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ウレア        | 3.7 | 389 |
| 248 |   | N-(3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド          | 4.2 | 386 |
| 249 |  | N-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド         | 4.2 | 412 |
| 250 |  | N-(4-シクロブチル-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド          | 3.7 | 379 |
| 251 |  | 5-アミノ-4-シクロブチル-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド                    | 4.5 | 365 |
| 252 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル            | 4   | 390 |

10

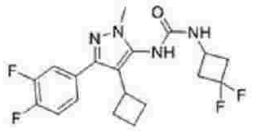
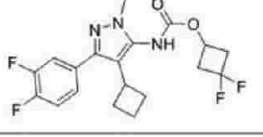
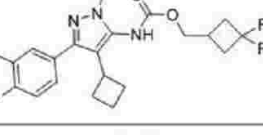
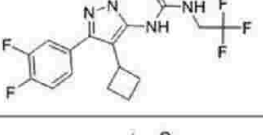
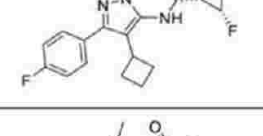
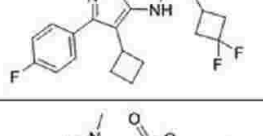
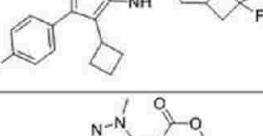
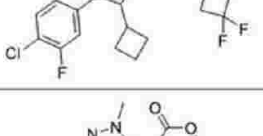
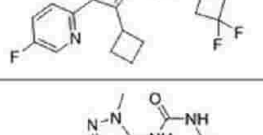
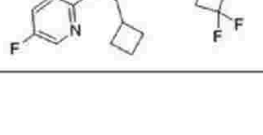
20

30

40

50

【表 1 - 27】

|     |                                                                                     |                                                                                  |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 253 |    | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア      | 3.8 | 397 |
| 254 |    | (4-シクロプロチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル         | 4.1 | 398 |
| 255 |    | (4-シクロプロチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル     | 4.2 | 412 |
| 256 |    | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア       | 3.8 | 389 |
| 257 |    | (1S,2S)-N-(4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド | 3.6 | 332 |
| 258 |   | (4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル            | 4   | 378 |
| 259 |  | (4-シクロプロチル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル        | 4.1 | 394 |
| 260 |  | (3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル      | 4.4 | 414 |
| 261 |  | (4-シクロプロチル-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル       | 3.9 | 381 |
| 262 |  | 1-(4-シクロプロチル-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア    | 3.4 | 380 |

10

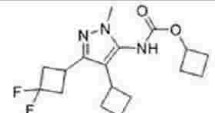
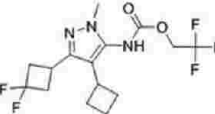
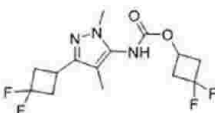
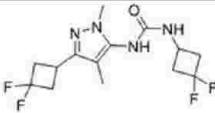
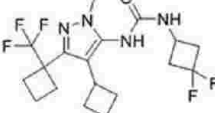
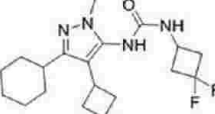
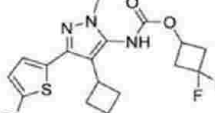
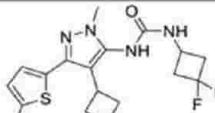
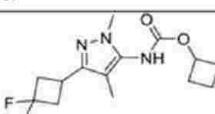
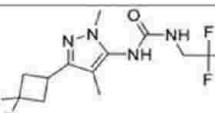
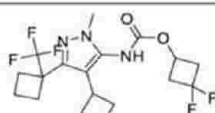
20

30

40

50

【表 1 - 28】

|     |                                                                                     |                                                                                    |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 263 |    | (4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロプロチル                  | 4.1 | 340 |
| 264 |    | (4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル         | 4   | 368 |
| 265 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル               | 3.7 | 336 |
| 266 |    | 1-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-3-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア         | 3.3 | 335 |
| 267 |    | 1-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア | 3.9 | 407 |
| 268 |    | 1-(4-シクロプロチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア                | 3.9 | 367 |
| 269 |  | (3-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル         | 4.4 | 402 |
| 270 |  | 1-(3-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-シクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア      | 4.0 | 401 |
| 271 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロプロチル                         | 3.7 | 300 |
| 272 |  | 1-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア             | 3.3 | 327 |
| 273 |  | (4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル    | 4.3 | 408 |

10

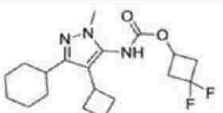
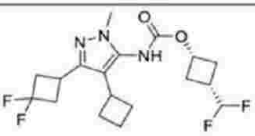
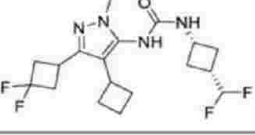
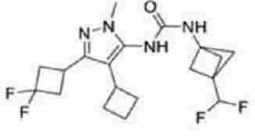
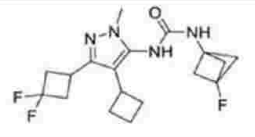
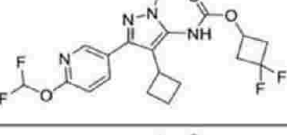
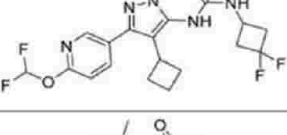
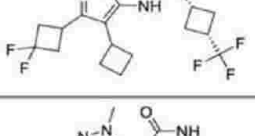
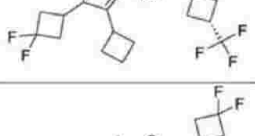
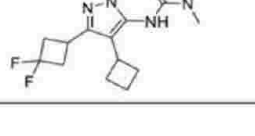
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

|     |                                                                                     |                                                                                               |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 274 |    | (4-シクロブチル-3-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                                | 4.4 | 368 |
| 275 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロブチル            | 4.0 | 390 |
| 276 |    | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロブチル)ウレア        | 3.6 | 389 |
| 277 |    | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(ジフルオロメチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ウレア | 3.8 | 401 |
| 278 |    | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-フルオロビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ウレア       | 3.7 | 369 |
| 279 |   | (4-シクロブチル-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル               | 4.0 | 429 |
| 280 |  | 1-(4-シクロブチル-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア            | 3.7 | 428 |
| 281 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル           | 4.2 | 408 |
| 282 |  | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-((1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)ウレア       | 3.8 | 407 |
| 283 |  | 3-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチルウレア             | 3.8 | 389 |

10

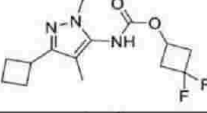
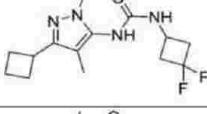
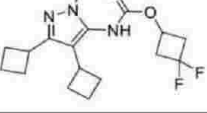
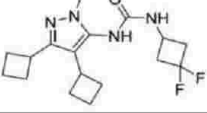
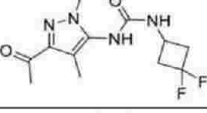
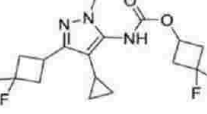
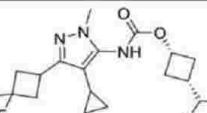
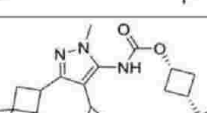
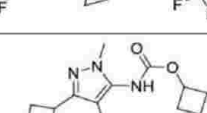
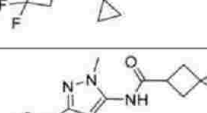
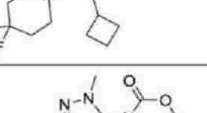
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

|     |                                                                                     |                                                                                        |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 284 |    | (3-シクロプロチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル                              | 3.6 | 300 |
| 285 |    | 1-(3-シクロプロチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア                           | 3.2 | 299 |
| 286 |    | (3,4-ジシクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル                              | 4.0 | 340 |
| 287 |    | 1-(3,4-ジシクロプロチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア                           | 3.6 | 339 |
| 288 |    | 1-(3-アセチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア                              | 2.9 | 287 |
| 289 |    | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル            | 3.8 | 362 |
| 290 |   | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロプロチル  | 3.8 | 376 |
| 291 |  | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(トリフルオロメチル)シクロプロチル | 4.0 | 394 |
| 292 |  | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロプロチル                      | 3.9 | 326 |
| 293 |  | N-(4-シクロプロチル-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド      | 3.9 | 388 |
| 294 |  | (4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(メチル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル       | 4.3 | 390 |

10

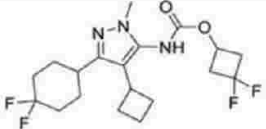
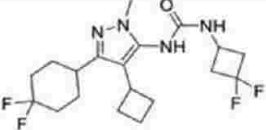
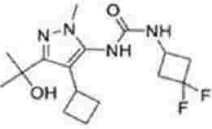
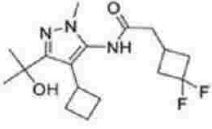
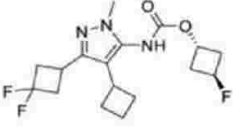
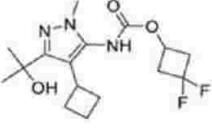
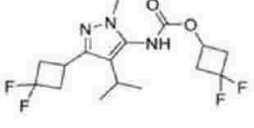
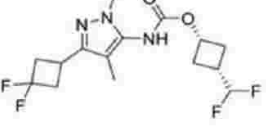
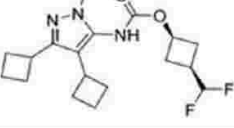
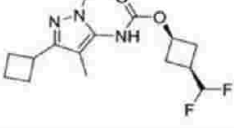
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

|     |                                                                                     |                                                                                 |     |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 295 |    | (4-シクロブチル-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル       | 4.0 | 404   |
| 296 |    | 1-(4-シクロブチル-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア    | 3.6 | 403   |
| 297 |    | 1-(4-シクロブチル-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア    | 3.2 | 341** |
| 298 |    | N-(4-シクロブチル-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド | 3.2 | 340** |
| 299 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1r,3r)-3-フルオロシクロブチル    | 3.9 | 358   |
| 300 |   | (4-シクロブチル-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル       | 3.3 | 344   |
| 301 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-イソプロビル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル        | 4.0 | 364   |
| 302 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロブチル    | 3.6 | 350   |
| 303 |  | (3,4-ジシクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロブチル               | 4.1 | 354   |
| 304 |  | (3-シクロブチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロブチル               | 3.6 | 314   |

10

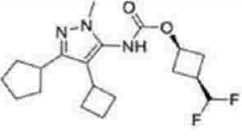
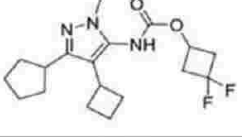
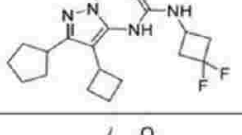
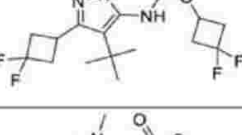
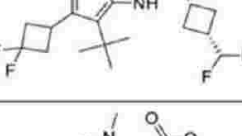
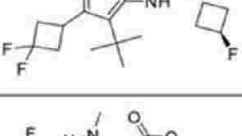
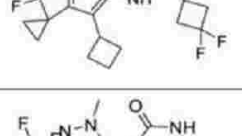
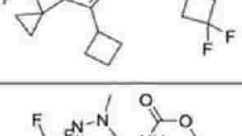
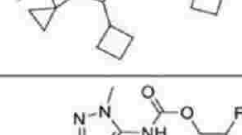
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

|     |                                                                                     |                                                                                          |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 305 |    | (4-シクロプロチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロプロチル               | 4.2  | 368 |
| 306 |    | (4-シクロプロチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル                         | 4.2  | 354 |
| 307 |    | 1-(4-シクロプロチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア                      | 3.7  | 353 |
| 308 |    | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル           | 4.78 | 376 |
| 309 |    | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロプロチル | 4.1  | 392 |
| 310 |   | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1r,3r)-3-フルオロシクロプロチル       | 4.0  | 360 |
| 311 |  | (4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル          | 4.0  | 394 |
| 312 |  | 1-(4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア       | 3.6  | 393 |
| 313 |  | (4-シクロプロチル-1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロプロチル                    | 4.1  | 358 |
| 314 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル               | 3.9  | 352 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

|     |  |                                                                                  |     |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 315 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3-(ジフルオロメチル)シクロブチル      | 3.9 | 378 |
| 316 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1r,3r)-3-フルオロシクロブチル     | 3.8 | 346 |
| 317 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル            | 3.7 | 338 |
| 318 |  | (4-シクロブチル-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル   | 4.4 | 402 |
| 319 |  | (4-シクロブチル-1-メチル-3-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル           | 4.2 | 402 |
| 320 |  | (4-シクロブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル              | 4.6 | 382 |
| 321 |  | (4-シクロブチル-1-メチル-3-ネオペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                    | 4.3 | 356 |
| 322 |  | (3-ベンジル-4-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                      | 4.0 | 376 |
| 323 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル | 2.7 | 387 |
| 324 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル            | 3.8 | 350 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

|     |  |                                                                                     |     |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 325 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロブチル        | 3.9 | 358 |
| 326 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3-(ジフルオロメチル)オキセタン-3-イル)メチル | 3.7 | 406 |
| 327 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸チエタン-3-イル                   | 4.0 | 358 |
| 328 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1-シクロブチルエチル             | 4.5 | 368 |
| 329 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1-シクロブチルエチル             | 4.5 | 368 |
| 330 |  | 2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(3-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド                    | 3.6 | 338 |
| 331 |  | (3-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                          | 3.7 | 340 |
| 332 |  | 1-(4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア           | 2.9 | 355 |
| 333 |  | (4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル              | 3.2 | 356 |
| 334 |  | (4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル        | 3.4 | 370 |
| 335 |  | (4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロブチル                        | 3.2 | 320 |

10

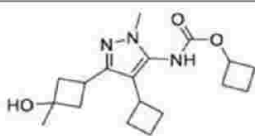
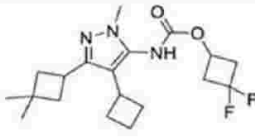
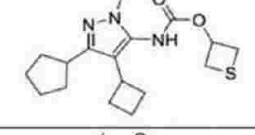
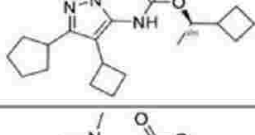
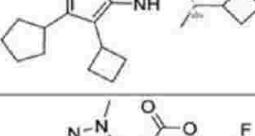
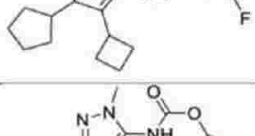
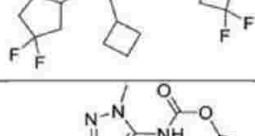
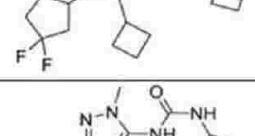
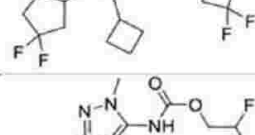
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

|     |                                                                                     |                                                                              |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 336 |    | (4-シクロブチル-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロブチル           | 3.4 | 334 |
| 337 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジメチルシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル      | 4.4 | 368 |
| 338 |    | (4-シクロブチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸チエタン-3-イル                      | 4.2 | 336 |
| 339 |    | (4-シクロブチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1-シクロブチルエチル                | 4.8 | 346 |
| 340 |    | (4-シクロブチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1-シクロブチルエチル                | 4.8 | 346 |
| 341 |   | (4-シクロブチル-3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                  | 4.0 | 328 |
| 342 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル    | 4.1 | 390 |
| 343 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロブチル              | 4.1 | 354 |
| 344 |  | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア | 3.6 | 389 |
| 345 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル       | 3.8 | 364 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

|     |  |                                                                                   |     |     |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 346 |  | (3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル              | 3.7 | 336 |
| 347 |  | 2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド        | 3.6 | 334 |
| 348 |  | (3-シクロベンチル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-(ジフルオロメチル)シクロブチル         | 4.1 | 354 |
| 349 |  | (3-シクロベンチル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                   | 4.0 | 340 |
| 350 |  | (3-シクロベンチル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸チエタン-3-イル                          | 4.0 | 322 |
| 351 |  | (3-シクロベンチル-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                      | 3.9 | 314 |
| 352 |  | 1-(4-シクロプロピル-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ウレア | 3.6 | 375 |
| 353 |  | (4-シクロプロピル-3-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル       | 3.7 | 350 |
| 354 |  | (3,4-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル               | 4.0 | 412 |
| 355 |  | (3,4-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル           | 4.0 | 426 |

10

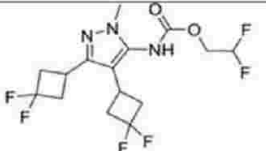
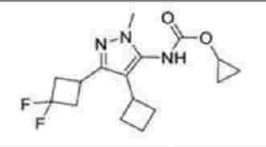
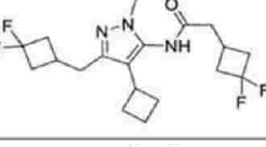
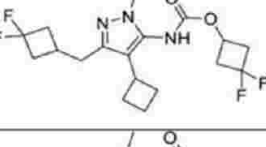
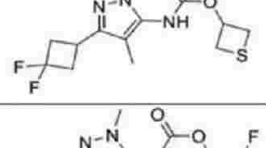
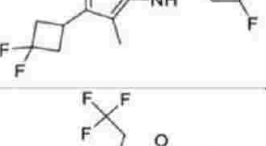
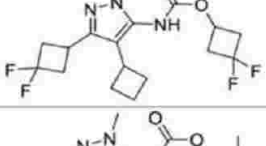
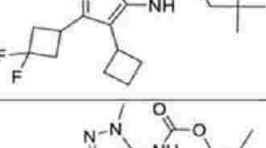
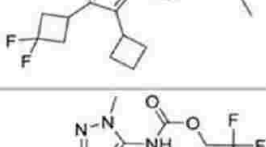
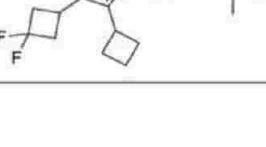
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

|     |                                                                                     |                                                                                        |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 356 |    | (3,4-ビス(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                       | 3.8 | 386 |
| 357 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸シクロプロピル                        | 3.9 | 326 |
| 358 |    | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド     | 4.0 | 388 |
| 359 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル           | 4.1 | 390 |
| 360 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸チエタン-3-イル                            | 3.6 | 318 |
| 361 |   | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                        | 3.5 | 310 |
| 362 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル | 4.3 | 444 |
| 363 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸ネオペンチル                         | 4.4 | 356 |
| 364 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソブチル                          | 4.3 | 342 |
| 365 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロプロピル                 | 4.0 | 364 |

10

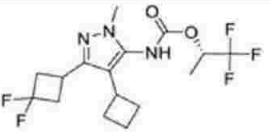
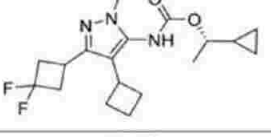
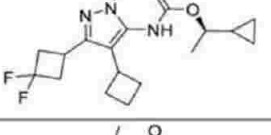
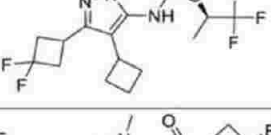
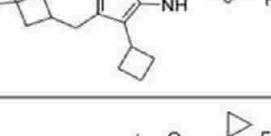
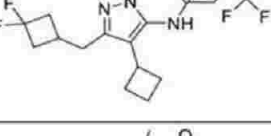
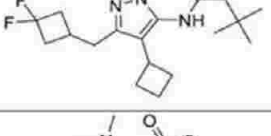
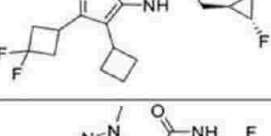
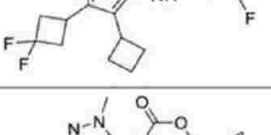
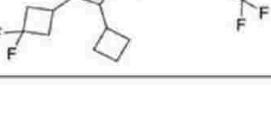
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

|     |                                                                                     |                                                                                         |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 366 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル       | 4.3 | 382 |
| 367 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1-シクロプロピルエチル                | 4.3 | 354 |
| 368 |    | (R)-1-シクロプロピルエチル (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート               | 4.3 | 354 |
| 369 |    | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル       | 4.2 | 382 |
| 370 |    | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド      | 3.9 | 374 |
| 371 |   | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド | 4.0 | 406 |
| 372 |  | N-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                 | 4.2 | 354 |
| 373 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メチル      | 4.0 | 358 |
| 374 |  | 1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ウレア                | 3.5 | 349 |
| 375 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル       | 4.0 | 376 |

10

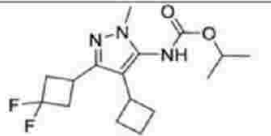
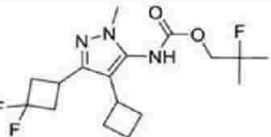
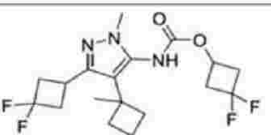
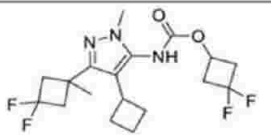
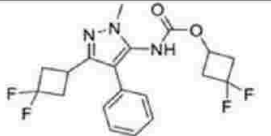
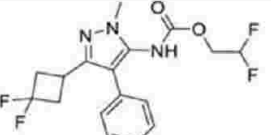
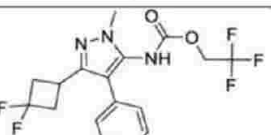
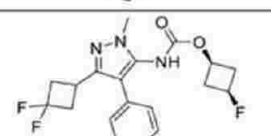
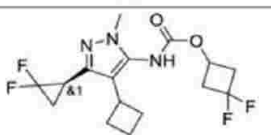
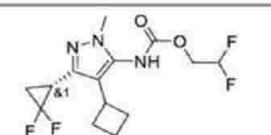
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

|     |                                                                                     |                                                                                             |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 376 |    | (4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソプロピル                   | 4.0 | 328 |
| 377 |    | (4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル        | 4.0 | 360 |
| 378 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル             | 5.3 | 390 |
| 379 |    | (4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル         | 4.1 | 390 |
| 380 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                      | 4.0 | 398 |
| 381 |   | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                         | 3.9 | 372 |
| 382 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル                      | 4.1 | 390 |
| 383 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロブチル                  | 3.9 | 380 |
| 384 |  | (R)-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 rac-3,3-ジフルオロシクロブチル | 4.0 | 362 |
| 385 |  | (R)-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 rac-2,2-ジフルオロエチル    | 3.7 | 336 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 40】

|     |  |                                                                                     |     |     |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 386 |  | (4-シクロブチル-3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1-シクロプロピルエチル           | 4.1 | 340 |
| 387 |  | (4-シクロブチル-3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1-シクロプロピルエチル           | 4.1 | 340 |
| 388 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル        | 4.0 | 364 |
| 389 |  | (4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル               | 4.0 | 364 |
| 390 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル | 3.9 | 404 |
| 391 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル    | 3.8 | 378 |
| 392 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル              | 4.1 | 398 |
| 393 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                 | 4.0 | 372 |
| 394 |  | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル              | 3.7 | 336 |
| 395 |  | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロブチル       | 3.7 | 344 |

10

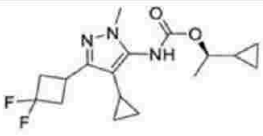
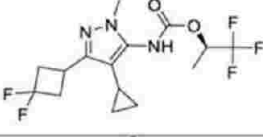
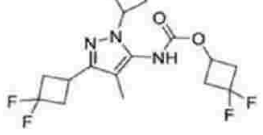
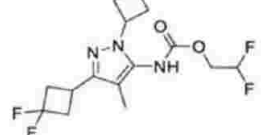
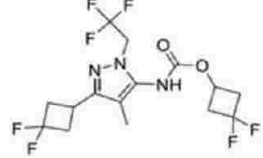
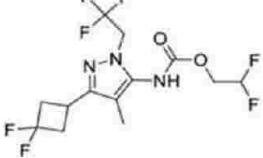
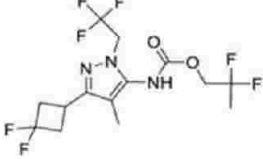
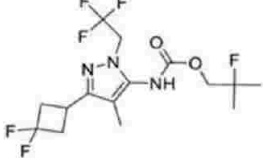
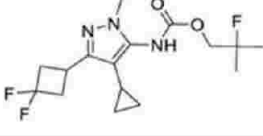
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

|     |                                                                                     |                                                                                       |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 396 |    | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1-シクロプロピルエチル            | 4.1 | 340 |
| 397 |    | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル   | 4.1 | 368 |
| 398 |    | 3,3-ジフルオロシクロプロチル (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート           | 3.2 | 376 |
| 399 |    | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル               | 4.1 | 350 |
| 400 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル | 4.0 | 404 |
| 401 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル     | 3.9 | 378 |
| 402 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロプロピル    | 4.0 | 392 |
| 403 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル | 4.1 | 388 |
| 404 |  | (4-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル           | 3.8 | 346 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

|     |  |                                                                                              |     |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 405 |  | (4-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソプロピル                  | 4.0 | 328 |
| 406 |  | N-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド  | 4   | 360 |
| 407 |  | N-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド | 4.1 | 374 |
| 408 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル                      | 4.1 | 390 |
| 409 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロピル                 | 4.0 | 380 |
| 410 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロプロピル                        | 4.1 | 386 |
| 411 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル                     | 4.1 | 382 |
| 412 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロピル               | 3.9 | 346 |
| 413 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル                    | 4.0 | 356 |

10

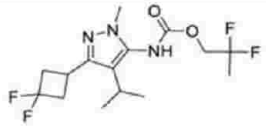
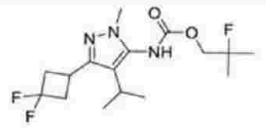
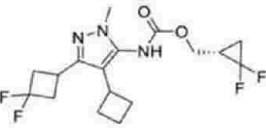
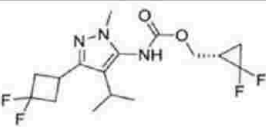
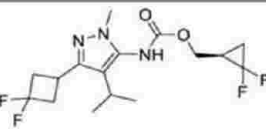
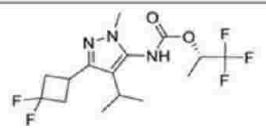
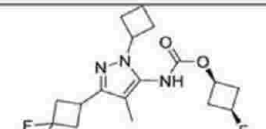
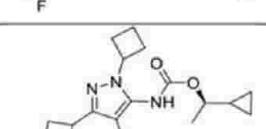
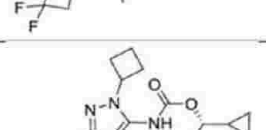
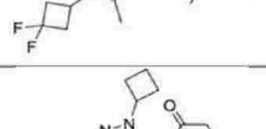
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 414 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロプロピル             | 3.9 | 352 |
| 415 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル          | 4.0 | 348 |
| 416 |    | (4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル | 4.0 | 376 |
| 417 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル  | 4.0 | 364 |
| 418 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル  | 4.0 | 364 |
| 419 |   | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル  | 4.2 | 370 |
| 420 |  | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロチル     | 4.1 | 358 |
| 421 |  | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1-シクロプロピルエチル          | 4.4 | 354 |
| 422 |  | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1-シクロプロピルエチル          | 4.4 | 354 |
| 423 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド               | 4.2 | 340 |

10

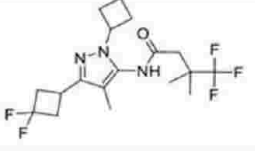
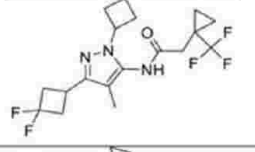
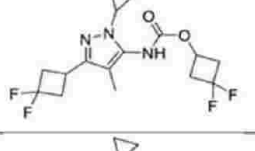
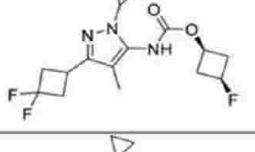
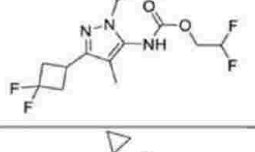
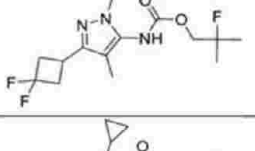
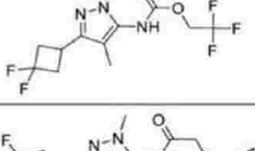
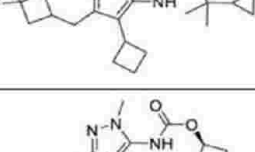
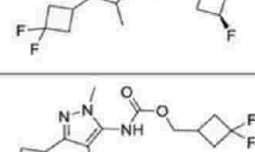
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

|     |                                                                                     |                                                                                       |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 424 |    | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド    | 4.4 | 394 |
| 425 |    | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド | 4.2 | 392 |
| 426 |    | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロチル           | 3.9 | 362 |
| 427 |    | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロチル       | 3.8 | 344 |
| 428 |    | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル               | 3.7 | 336 |
| 429 |  | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル           | 3.9 | 346 |
| 430 |  | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル            | 3.9 | 354 |
| 431 |  | N-(4-シクロプロチル-3-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-シクロプロピル-3-メチルブタンアミド     | 4.4 | 380 |
| 432 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロチル              | 3.5 | 318 |
| 433 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル              | 3.8 | 350 |

10

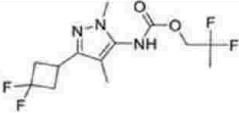
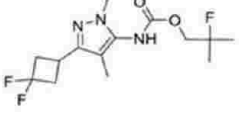
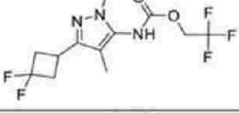
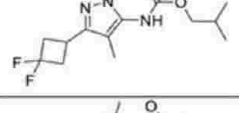
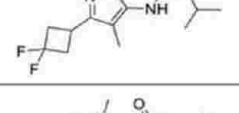
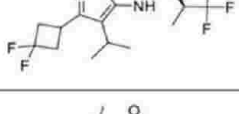
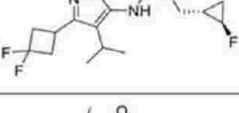
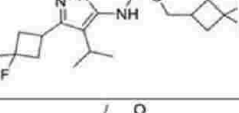
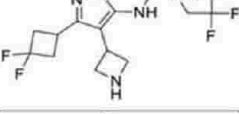
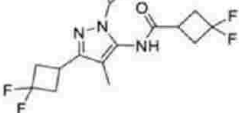
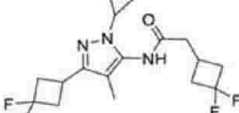
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

|     |                                                                                     |                                                                                     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 434 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル                    | 3.6 | 324 |
| 435 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル                | 3.7 | 320 |
| 436 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル                 | 3.7 | 328 |
| 437 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 イソブチル                           | 3.8 | 302 |
| 438 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 イソプロピル                          | 3.6 | 288 |
| 439 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル  | 4.2 | 370 |
| 440 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メチル | 3.9 | 346 |
| 441 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル      | 4.0 | 378 |
| 442 |  | 1-(4-(アゼチジン-3-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア  | 2.3 | 368 |
| 443 |  | N-(1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド   | 3.7 | 346 |
| 444 |  | N-(1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド   | 3.7 | 360 |

10

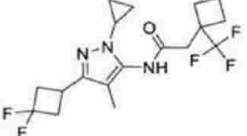
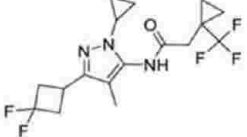
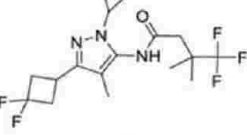
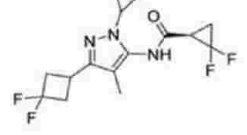
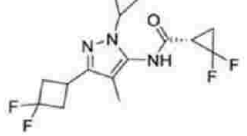
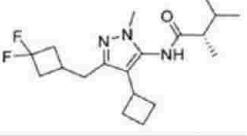
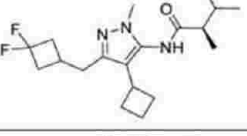
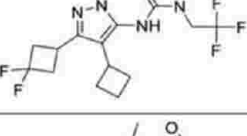
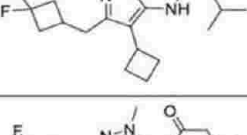
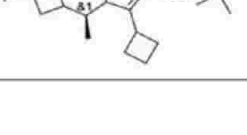
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

|     |                                                                                     |                                                                                                       |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 445 |    | N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル)アセトアミド | 4.1 | 392 |
| 446 |    | N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル)アセトアミド | 3.9 | 378 |
| 447 |    | N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド          | 4.1 | 380 |
| 448 |    | (R)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド       | 3.6 | 332 |
| 449 |    | (S)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド       | 3.6 | 332 |
| 450 |   | (S)-N-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジメチルブタンアミド               | 4.1 | 354 |
| 451 |  | (R)-N-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジメチルブタンアミド               | 4.1 | 354 |
| 452 |  | 3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア         | 3.8 | 381 |
| 453 |  | N-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メチルブタンアミド                      | 3.8 | 340 |
| 454 |  | rac-(R)-N-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド        | 4.3 | 368 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

|     |  |                                                                                        |     |     |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 455 |  | 1-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア          | 3.8 | 367 |
| 456 |  | 1-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)ウレア         | 3.8 | 375 |
| 457 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド             | 3.5 | 342 |
| 458 |  | (S)-N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)プロペンアミド | 4.1 | 388 |
| 459 |  | (R)-N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)プロパンアミド | 4.1 | 388 |
| 460 |  | (R)-N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド  | 4.0 | 346 |
| 461 |  | (S)-N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド  | 4.0 | 346 |
| 462 |  | N-(1-ベンジル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-カルボキサミド     | 4.0 | 396 |
| 463 |  | N-(1-ベンジル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド         | 4   | 410 |

10

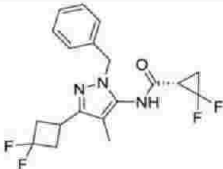
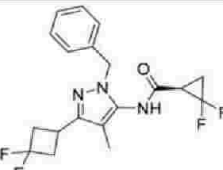
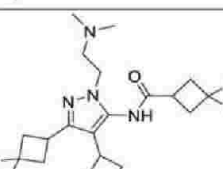
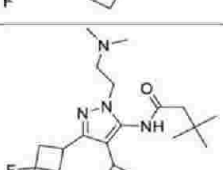
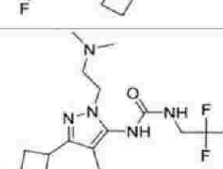
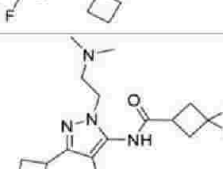
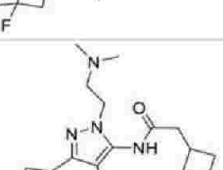
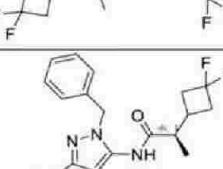
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

|     |                                                                                     |                                                                                               |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 464 |    | (S)-N-(1-ベンジル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド            | 3.9 | 382 |
| 465 |    | (R)-N-(1-ベンジル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド            | 3.9 | 382 |
| 466 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド | 2.9 | 417 |
| 467 |    | N-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド            | 3.0 | 397 |
| 468 |   | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア    | 2.8 | 424 |
| 469 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド     | 2.7 | 377 |
| 470 |  | 2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド | 2.7 | 391 |
| 471 |  | (R)-N-(1-ベンジル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)プロパンアミド           | 4.1 | 424 |

10

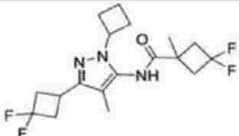
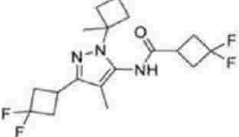
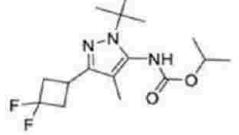
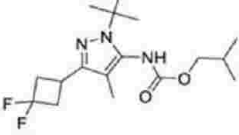
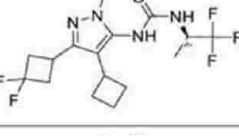
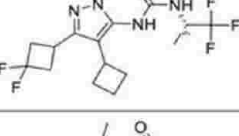
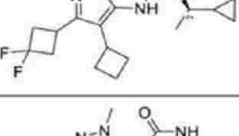
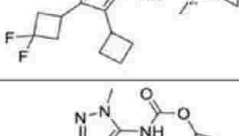
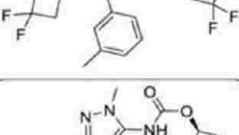
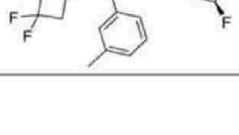
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

|     |                                                                                     |                                                                                                 |      |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 472 |    | N-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド | 4.1  | 374     |
| 473 |    | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1-(1-メチルシクロブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド           | 4.0  | 374     |
| 474 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソプロピル                              | 16.5 | 328.8** |
| 475 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソブチル                               | 16.5 | 342.8** |
| 476 |    | (R)-1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ウレア           | 16   | 379.7** |
| 477 |   | (S)-1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ウレア           | 16   | 379.3** |
| 478 |  | (R)-1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1-シクロブチル)エチル)ウレア                    | 16.2 | 351.2** |
| 479 |  | (S)-1-(4-シクロブチル-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(1-シクロブチル)エチル)ウレア                    | 16.2 | 351.3** |
| 480 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(m-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル                       | 4.14 | 412     |
| 481 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-メチル-4-(m-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロブチル                   | 4.04 | 394     |

10

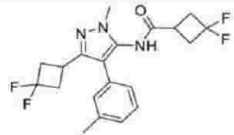
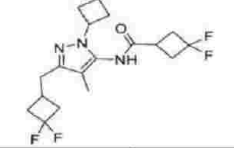
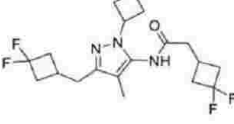
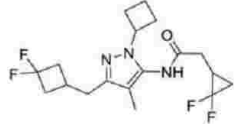
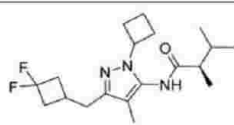
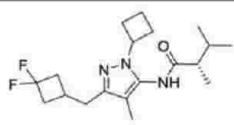
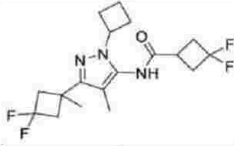
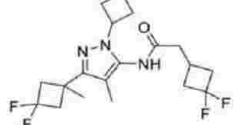
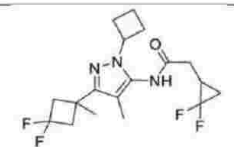
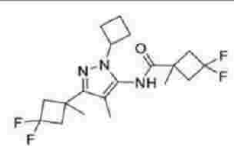
20

30

40

50

【表 1 - 50】

|     |                                                                                     |                                                                                              |             |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|
| 482 |    | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(m-トリル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド             | 4.01        | 396   |
| 483 |    | N-(1-シクロプロチル-3-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド        | 3.9         | 374   |
| 484 |    | N-(1-シクロプロチル-3-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド       | 3.9         | 388   |
| 485 |    | N-(1-シクロプロチル-3-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド       | 3.9         | 374   |
| 486 |    | (R)-N-(1-シクロプロチル-3-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジメチルブタンアミド               | 4.1         | 354   |
| 487 |   | (S)-N-(1-シクロプロチル-3-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジメチルブタンアミド               | 4.1         | 354   |
| 488 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド       | 4.1<br>4.08 | 374.0 |
| 489 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド      | 4.1         | 388   |
| 490 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド      | 4.03        | 374   |
| 491 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド | 4.2         | 388   |

10

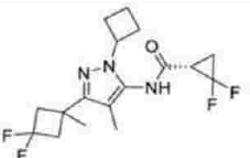
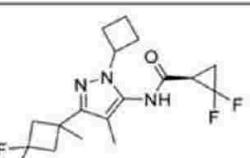
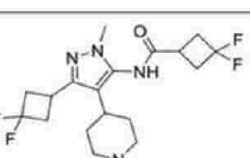
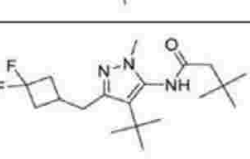
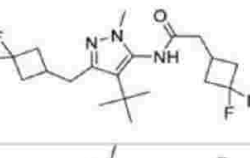
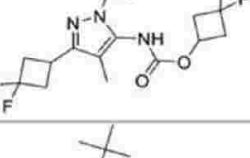
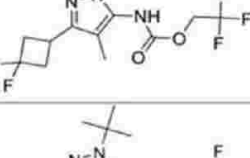
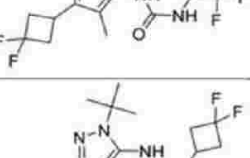
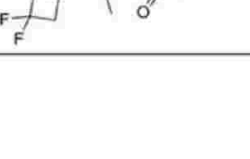
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                            |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 492 |    | (S)-N-(1-(3,3-ジフル<br>オロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチ<br>ル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフル<br>オロシクロプロパン-1-カルボキサミ<br>ド          | 4    | 360   |
| 493 |    | (R)-N-(1-(3,3-ジフル<br>オロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチ<br>ル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフル<br>オロシクロプロパン-1-カルボキサミ<br>ド          | 4    | 360   |
| 494 |    | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-<br>1-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イ<br>ル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフ<br>ルオロシクロブタン-1-カルボキサミ<br>ド | 2.52 | 403   |
| 495 |    | N-(4-(tert-ブチル)-3-((3,3-ジフルオロ<br>シクロプロチル)メチル)-1-メチル-1H-<br>ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタ<br>ンアミド                  | 4.3  | 356   |
| 496 |   | N-(4-(tert-ブチル)-3-((3,3-ジフルオロ<br>シクロプロチル)メチル)-1-メチル-1H-<br>ピラゾール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオ<br>ロシクロプロチル)アセトアミド      | 4    | 389.4 |
| 498 |  | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシ<br>クロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロ<br>シクロプロチル                 | 4.88 | 376** |
| 499 |  | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシ<br>クロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフル<br>オロエチル                  | 5.07 | 368** |
| 500 |  | 1-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシ<br>クロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチ<br>ル)ウレア               | 4.48 | 367** |
| 501 |  | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロ<br>シクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾ<br>ール-5-イル)-2-(3,3-ジフルオロシクロ<br>プロチル)アセトアミド           | 4.75 | 375** |

10

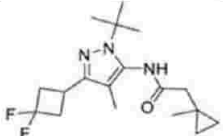
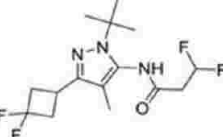
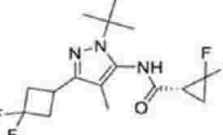
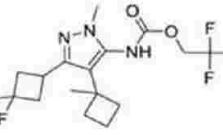
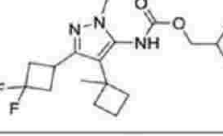
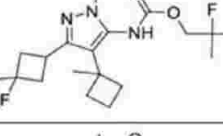
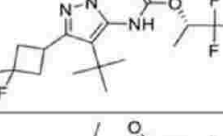
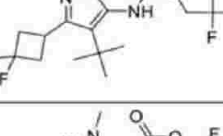
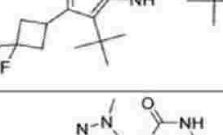
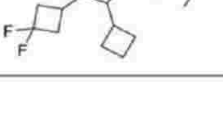
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

|     |                                                                                     |                                                                                          |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 502 |    | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-メチルシクロプロピル)アセトアミド         | 4.87 | 338** |
| 503 |    | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロプロパンアミド               | 4.5  | 335** |
| 504 |    | (R)-N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド | 4.62 | 346** |
| 505 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル        | 4.82 | 380** |
| 506 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 イソブチル                  | 5    | 354** |
| 507 |   | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル       | 4.77 | 373** |
| 508 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル   | 4.93 | 383** |
| 509 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロエチル            | 4.77 | 368** |
| 510 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル           | 4.73 | 360** |
| 511 |  | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-イソプロピルウレア                       | 4.1  | 326** |

10

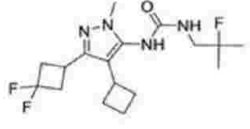
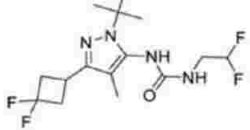
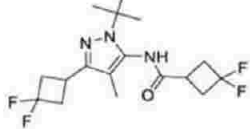
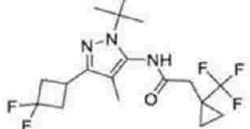
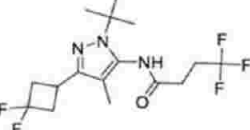
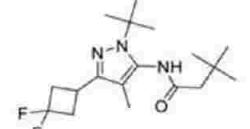
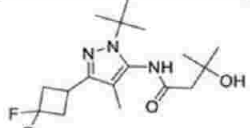
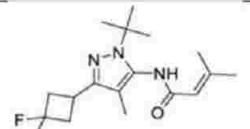
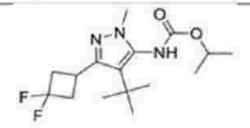
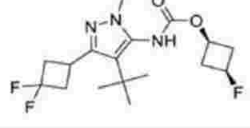
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                      |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 512 |    | 1-(4-(2,2-difluorocyclopropyl)-3-(3,3-difluorocyclopropyl)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ウレア | 4.18 | 357** |
| 513 |    | 1-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ウレア                        | 4.35 | 349** |
| 514 |    | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボキサミド                  | 4.7  | 360** |
| 515 |    | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド             | 4.85 | 394   |
| 516 |    | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド                         | 4.73 | 366** |
| 517 |   | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド                             | 4.95 | 340** |
| 518 |  | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド                        | 4.23 | 342** |
| 519 |  | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-メチルブタ-2-エンアミド                            | 4.72 | 324** |
| 520 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソプロピル                                  | 4.33 | 328** |
| 521 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロチル                   | 4.65 | 358** |

10

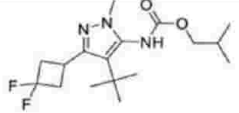
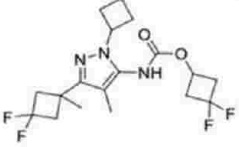
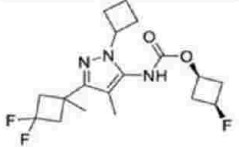
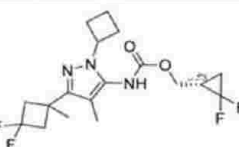
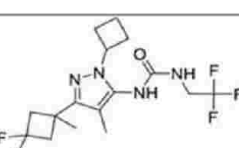
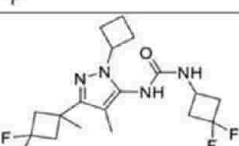
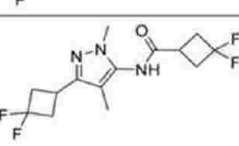
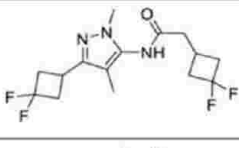
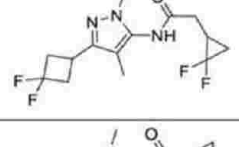
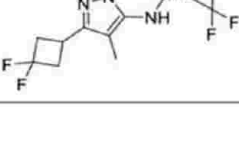
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

|     |                                                                                     |                                                                                           |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 522 |    | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸イソブチル                        | 4.95 | 345 |
| 523 |    | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 3,3-ジフルオロシクロプロピル         | 4.2  | 390 |
| 524 |    | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 (1s,3s)-3-フルオロシクロプロピル    | 4.2  | 372 |
| 525 |    | (1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(S)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル | 4.2  | 390 |
| 526 |    | 1-(1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ウレア       | 3.88 | 381 |
| 527 |   | 1-(1-シクロプロピル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)ウレア      | 3.88 | 389 |
| 528 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロピル-1-カルボキサミド                | 3.5  | 320 |
| 529 |  | 2-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド                | 3.52 | 334 |
| 530 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド                | 3.44 | 320 |
| 531 |  | (S)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド            | 3.42 | 306 |

10

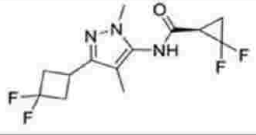
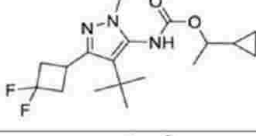
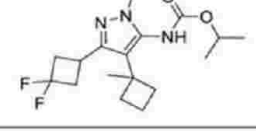
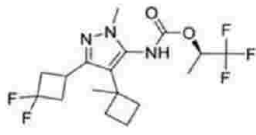
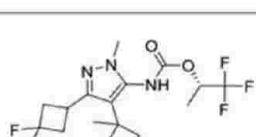
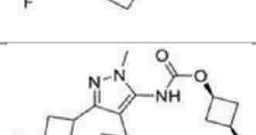
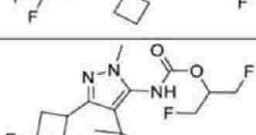
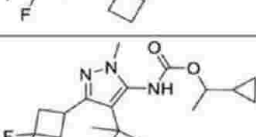
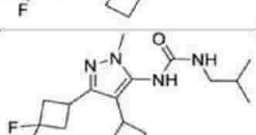
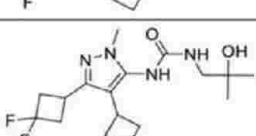
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

|     |                                                                                     |                                                                                             |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 532 |    | (R)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド              | 3.43 | 306   |
| 533 |    | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 1-シクロプロピルエチル                  | 5.2  | 354** |
| 534 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 イソプロピル                    | 4.8  | 340** |
| 535 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 (R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル | 4.97 | 394** |
| 536 |    | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 (S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル | 4.98 | 394** |
| 537 |   | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 (1s,3s)-3-フルオロシクロプロチル     | 4.5  | 370** |
| 538 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 1,3-ジフルオロプロパン-2-イル        | 4.58 | 376** |
| 539 |  | (3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-4-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 1-シクロプロピルエチル              | 4.97 | 366** |
| 540 |  | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-イソブチルウレア                           | 4.33 | 339** |
| 541 |  | 1-(4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ウレア             | 3.72 | 355** |

10

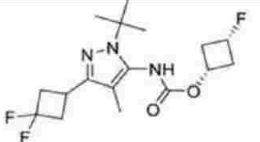
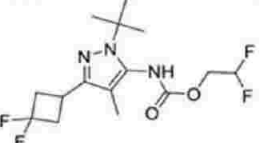
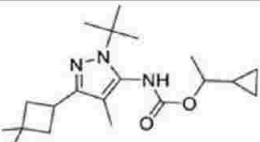
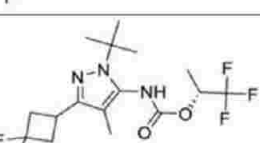
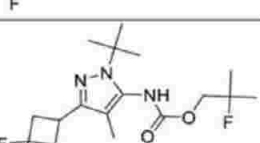
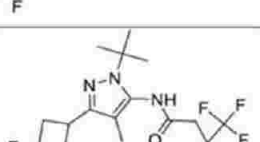
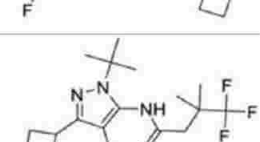
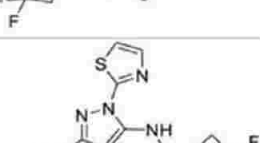
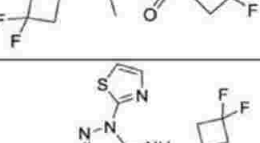
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

|     |                                                                                     |                                                                                          |      |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 542 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(1s,3s)-3-フルオロシクロプロチル       | 4.78 | 358** |
| 543 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロエチル               | 4.73 | 350** |
| 544 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 1-シクロプロピルエチル               | 5.08 | 354** |
| 545 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル   | 5.07 | 382** |
| 546 |    | (1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2-フルオロ-2-メチルプロピル           | 4.88 | 360** |
| 547 |  | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)アセトアミド | 5.1  | 406** |
| 548 |  | N-(1-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド    | 5.07 | 394** |
| 549 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド   | 4.06 | 389   |
| 550 |  | 2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド   | 4.07 | 401** |

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

|     |  |                                                                                                  |      |     |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 551 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド           | 4.06 | 389 |
| 552 |  | (R)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド       | 4.07 | 375 |
| 553 |  | (S)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド       | 4.07 | 375 |
| 554 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-カルボキサミド    | 3.57 | 378 |
| 555 |  | 2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-N-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド | 3.60 | 392 |
| 556 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル           | 5.03 | 384 |
| 557 |  | (4-(tert-ブチル)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 1,3-ジフルオロプロパン-2-イル                 | 3.9  | 366 |
| 558 |  | (4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 4,4,4-トリフルオロプロタン-2-イル                 | 5.88 | 396 |
| 559 |  | (4-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 1-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)エチル               | 5.95 | 404 |

10

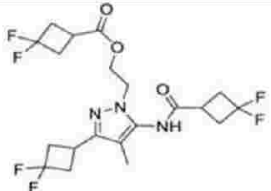
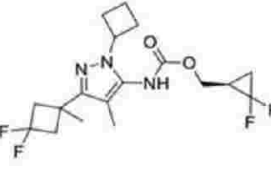
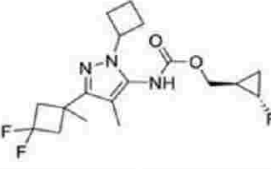
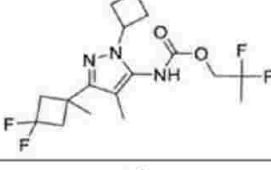
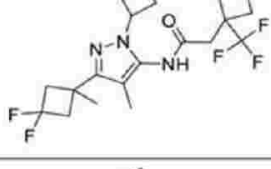
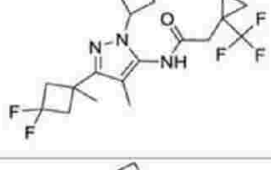
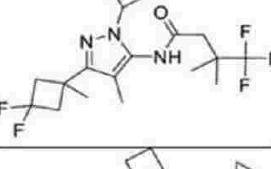
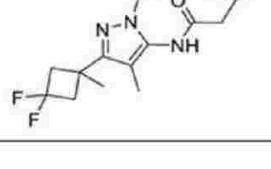
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

|     |                                                                                     |                                                                                                         |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 560 |    | 3,3-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 2-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル | 3.9  | 468 |
| 561 |    | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸(R)-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル               | 4.2  | 390 |
| 562 |    | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メチル              | 4.1  | 372 |
| 563 |    | (1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバミン酸 2,2-ジフルオロプロピル                          | 4.2  | 378 |
| 564 |   | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)アセトアミド             | 4.4  | 420 |
| 565 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド             | 4.2  | 406 |
| 566 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド                | 4.4  | 408 |
| 568 |  | N-(1-シクロプロチル-3-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロプロチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-メチルシクロプロピル)アセトアミド                     | 4.17 | 352 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

|     |  |                                                                                                  |      |     |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 569 |  | (1R,2R)-N-(1-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド                | 3.81 | 342 |
| 570 |  | N-(1-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フルオロ-3-メチルブタンアミド                             | 4.28 | 358 |
| 571 |  | N-(1-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(1,1-ジフルオロエチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド              | 4.24 | 388 |
| 572 |  | N-(1-(3,3-ジフルオロ-1-メチルシクロブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2,2-ジメチルブタンアミド                                 | 4.33 | 354 |
| 573 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド    | 3.91 | 412 |
| 574 |  | N-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アセトアミド | 3.71 | 410 |

\* 対応する LCMS 法については表 2 を参照されたい。

\*\* m/z 値は、(M-H) - に相当する。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 表 1 に列挙される化合物の分析及び合成方法

| 化合物番号 | LCMS方法 | 合成方法: $\beta$ -ケ<br>トニトリル | 合成方法: アル<br>キルピラゾー<br>ル | 合成方法: アミ<br>ン官能化、最終<br>ステップ |
|-------|--------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 1     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 2     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 3     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 4     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 5     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 6     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 7     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 8     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 9     | A      | C                         | J                       | O                           |
| 10    | A      | C                         | J                       | O                           |
| 11    | A      | C                         | J                       | O                           |
| 12    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 13    | A      | A                         | E                       | P                           |
| 14    | A      | A                         | E                       | O                           |
| 15    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 16    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 17    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 18    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 19    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 20    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 21    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 22    | A      | A                         | E                       | O                           |
| 23    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 24    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 25    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 26    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 27    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 28    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 29    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 30    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 31    | A      | A                         | E                       | K                           |
| 32    | A      | A                         | E                       | K                           |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

|    |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|
| 33 | A | A | E | K |
| 34 | A | A | E | K |
| 35 | A | A | E | K |
| 36 | A | A | E | K |
| 37 | A | A | E | K |
| 38 | A | A | E | K |
| 39 | A | A | E | K |
| 40 | A | A | E | K |
| 41 | A | A | E | K |
| 42 | A | A | E | K |
| 43 | A | A | E | K |
| 44 | A | A | E | K |
| 45 | A | A | E | K |
| 46 | A | A | E | K |
| 47 | A | A | E | K |
| 48 | A | A | E | K |
| 49 | A | B | E | O |
| 50 | A | B | E | K |
| 51 | A | B | E | K |
| 52 | A | A | E | K |
| 53 | A | A | E | K |
| 54 | A | A | E | K |
| 55 | A | A | E | K |
| 56 | A | A | E | K |
| 57 | A | A | E | K |
| 58 | A | B | E | K |
| 59 | A | A | E | K |
| 60 | A | A | E | K |
| 61 | A | A | E | K |
| 62 | A | B | H | O |
| 63 | A | B | H | K |
| 64 | A | A | E | K |
| 65 | A | A | E | K |
| 66 | A | A | E | K |
| 67 | A | A | E | K |

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

|     |   |   |   |      |
|-----|---|---|---|------|
| 68  | A |   |   | K    |
| 69  | A | A | E | K    |
| 70  | A | A | E | K    |
| 71  | A | A | E | K    |
| 72  | A | A | E | K    |
| 73  | A |   |   | K    |
| 74  | A |   |   | K    |
| 75  | A | A | E | K    |
| 76  | A | A | E | K    |
| 77  | A | B | E | O, Y |
| 78  | A | A | E | K    |
| 79  | A | A | E | K    |
| 80  | A | A | E | K    |
| 81  | A | B | H | K    |
| 82  | A | B | H | K    |
| 83  | A | A | H | K    |
| 84  | A | A | E | K    |
| 85  | A | A | E | K    |
| 86  | A | A | E | K    |
| 87  | A | A | E | K    |
| 88  | A | B | H | K    |
| 89  | A | B | H | K    |
| 90  | A | B | H | K    |
| 91  | A | B | H | K    |
| 92  | A | B | H | K    |
| 93  | A | A | E | K    |
| 94  | A | A | E | K    |
| 95  | A | A | E | K    |
| 96  | A | A | E | K    |
| 97  | A | A | H | K    |
| 98  | A | A | E | K    |
| 99  | A | A | E | K    |
| 100 | A | A | E | K    |
| 101 | A | A | E | K    |
| 102 | A | B | H | K, W |
| 103 | A | A | E | K    |

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

|     |   |   |   |      |
|-----|---|---|---|------|
| 104 | A | A | E | K    |
| 105 | A | A | E | K    |
| 106 | A | A | E | K    |
| 107 | A | A | E | K    |
| 108 | A | A | E | K    |
| 109 | A | A | E | K    |
| 110 | A | A | E | K    |
| 111 | A | A | E | K    |
| 112 | A | A | E | K    |
| 113 | A | A | E | K    |
| 114 | A | A | E | K    |
| 115 | A | A | E | K    |
| 116 | A | A | E | K    |
| 117 | A | A | E | K    |
| 118 | A | A | E | K    |
| 119 | A | A | E | K    |
| 120 | A | A | E | K    |
| 121 | A | A | E | K    |
| 122 | A | A | E | K    |
| 123 | A | A | E | K    |
| 124 | A | A | H | K    |
| 125 | A | A | H | K    |
| 126 | A | A | E | K    |
| 127 | A | A | E | P    |
| 128 | A | A | E | P    |
| 129 | A | A | H | K, W |
| 130 | A | D | E | K    |
| 131 | A | D | E | K    |
| 132 | A | A | E | K    |
| 133 | A | A | E | K    |
| 134 | A | A | E | K    |
| 135 | A | A | H | K, W |
| 136 | A | D | E | K    |
| 137 | A | D | E | K    |

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

|     |   |       |       |   |
|-----|---|-------|-------|---|
| 138 | A | A     | E     | K |
| 139 | A | A     | E     | K |
| 140 | A | A     | E     | K |
| 141 | A | A     | E     | K |
| 142 | A | A     | E     | K |
| 143 | A | A     | E     | K |
| 144 | A | A     | E     | K |
| 145 | A | A     | E     | K |
| 146 | A | A     | E     | K |
| 147 | A | A     | E     | K |
| 148 | A | A     | E     | K |
| 149 | A | C, DD | E     | O |
| 150 | A | A     | E     | K |
| 151 | A | C, DD | E     | K |
| 152 | A | A     | E     | K |
| 153 | A | A     | E     | K |
| 154 | A | A     | E     | K |
| 155 | A | B     | E     | K |
| 156 | A | B     | E     | K |
| 157 | A | C     | E, DD | O |
| 158 | A | A     | H     | K |
| 159 | A | A     | H     | K |
| 160 | A | B     | H     | K |
| 161 | A | A     | H     | K |
| 162 | A | A     | H     | K |
| 163 | A | A     | H     | K |
| 164 | A | A     | H     | K |
| 165 | A | A     | H     | K |
| 166 | A | B     | E     | K |
| 167 | A | B     | H     | K |
| 168 | A | B     | H     | K |
| 169 | A | B     | H     | K |
| 170 | A | B     | H     | K |
| 171 | A | A     | E     | K |
| 172 | A | A     | E     | K |
| 173 | A | A     | E     | K |
| 174 | A | A     | E     | K |
| 175 | A | A     | E     | K |

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

|     |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|
| 176 | A | A | E |   |
| 177 | A | A | E | K |
| 178 | A | A | E | K |
| 179 | A | A | E | K |
| 180 | A | A | E | R |
| 181 | A | A | E | K |
| 182 | A | A | E | K |
| 183 | A | A | E | K |
| 184 | A | A | E | K |
| 185 | A | A | E | K |
| 186 | A | A | E | K |
| 187 | A | A | E | K |
| 188 | A | A | H | K |
| 189 | A | A | H | K |
| 190 | A | A | H | K |
| 191 | A | B | E | K |
| 192 | A | A | E | K |
| 193 | A | A | E | R |
| 194 | A | A | E | R |
| 195 | A | A | E | R |
| 196 | A | B | E | K |
| 197 | A | A | E | K |
| 198 | A | A | E | K |
| 199 | A | A | E | K |
| 200 | A | A | E | K |
| 201 | A | A | E | K |
| 202 | A | A | E | K |
| 203 | A | A | E | K |
| 204 | A | B | F | K |
| 205 | A | B | F | K |
| 206 | A | A | E | K |
| 207 | A | A | E | K |

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

|     |   |   |   |       |
|-----|---|---|---|-------|
| 208 | A | A | E | K     |
| 209 | A | B | F | K     |
| 210 | A | A | E | K     |
| 211 | A | A | E | K     |
| 212 | A | A | E | K     |
| 213 | A | A | E | K     |
| 214 | A | A | H | K     |
| 215 | A | A | E | K     |
| 216 | A | A | E | K     |
| 217 | A | A | E | S     |
| 218 | A | A | E | M     |
| 219 | A | A | E | O     |
| 220 | A | A | E | K     |
| 221 | A | A | E | K     |
| 222 | A | A | E | K     |
| 223 | A | A | E | K     |
| 224 | A | A | E | K     |
| 225 | A | A | E | K     |
| 226 | A | A | E | K     |
| 227 | A | A | E | K     |
| 228 | A | A | E | K     |
| 229 | A | B | F | K     |
| 230 | A | A | H | M     |
| 231 | A | A | E | K     |
| 232 | A | A | E | K     |
| 233 | A | A | E | K     |
| 234 | A | A | E | K     |
| 235 | A | A | E | K     |
| 236 | A | A | E | K     |
| 237 | A | A | E | K     |
| 238 | A | A | E | K, CC |
| 239 | A | A | E | K     |
| 240 | A | A | E | M     |
| 241 | A | A | E | M     |

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

|     |   |   |   |    |
|-----|---|---|---|----|
| 242 | A | A | E | M  |
| 243 | A | A | E | L  |
| 244 | A | A | E | K  |
| 245 | A | A | E | M  |
| 246 | A | A | E | M  |
| 247 | A | A | E | M  |
| 248 | A | B | H | K  |
| 249 | A | A | T | K  |
| 250 | A | A | T | K  |
| 251 | A | A | H | AA |
| 252 | A | A | H | L  |
| 253 | A | A | H | M  |
| 254 | A | A | H | L  |
| 255 | A | A | H | L  |
| 256 | A | A | H | M  |
| 257 | A | A | E | K  |
| 258 | A | A | H | L  |
| 259 | A | A | H | L  |
| 260 | A | A | T | L  |
| 261 | A | A | T | L  |
| 262 | A | A | T | M  |
| 263 | A | A | E | L  |
| 264 | A | A | E | L  |
| 265 | A | B | E | L  |
| 266 | A | B | E | M  |
| 267 | A | A | E | M  |
| 268 | A | A | H | M  |
| 269 | A | B | E | L  |
| 270 | A | B | E | M  |
| 271 | A | B | E | L  |
| 272 | A | B | E | M  |
| 273 | A | A | E | L  |
| 274 | A | A | H | L  |
| 275 | A | A | E | L  |
| 276 | A | A | E | M  |
| 277 | A | A | E | M  |
| 278 | A | A | E | M  |

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

|     |   |   |   |      |
|-----|---|---|---|------|
| 279 | A | B | T | L    |
| 280 | A | B | T | M    |
| 281 | A | A | E | L    |
| 282 | A | A | E | M    |
| 283 | A | A | E | M    |
| 284 | A | A | E | L    |
| 285 | A | A | E | M    |
| 286 | A | A | E | L    |
| 287 | A | A | E | M    |
| 288 | A | U | I | L    |
| 289 | A | A | E | L    |
| 290 | A | A | E | L    |
| 291 | A | A | E | L    |
| 292 | A | A | E | L    |
| 293 | A | B | T | K    |
| 294 | A | A | E | L, X |
| 295 | A | B | T | L    |
| 296 | A | B | T | M    |
| 297 | A | U | I | L    |
| 298 | A | U | I | K    |
| 299 | A | A | E | L    |
| 300 | A | U | I | L    |
| 301 | A | B | E | L    |
| 302 | A | B | E | L    |
| 303 | A | A | E | L    |
| 304 | A | A | E | L    |
| 305 | A | A | E | L    |
| 306 | A | A | E | L    |
| 307 | A | A | E | M    |
| 308 | A | B | F | L    |
| 309 | A | B | F | L    |
| 310 | A | B | F | L    |
| 311 | A | A | E | L    |
| 312 | A | A | E | M    |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

|     |   |   |   |       |
|-----|---|---|---|-------|
| 313 | A | A | E | L     |
| 314 | A | B | F | L     |
| 315 | A | B | E | L     |
| 316 | A | B | E | L     |
| 317 | A | B | E | L     |
| 318 | A | A | E | L     |
| 319 | A | A | E | L     |
| 320 | A | A | E | L     |
| 321 | A | A | E | L     |
| 322 | A | A | E | L     |
| 323 | A | A | E | L     |
| 324 | A | A | E | L     |
| 325 | A | A | E | L     |
| 326 | A | A | E | L     |
| 327 | A | B | E | L     |
| 328 | A | B | E | L     |
| 329 | A | B | E | L     |
| 330 | A | C | E | K     |
| 331 | A | C | E | K     |
| 332 | A | A | E | M, DD |
| 333 | A | A | E | L, DD |
| 334 | A | A | E | L, CC |
| 335 | A | A | E | L, DD |
| 336 | A | A | E | L, CC |
| 337 | A | A | E | L     |
| 338 | A | A | E | L     |
| 339 | A | A | E | L     |
| 340 | A | A | E | L     |
| 341 | A | A | E | L     |
| 342 | A | A | E | L     |
| 343 | A | A | E | L     |
| 344 | A | A | E | M     |
| 345 | A | A | E | L     |
| 346 | A | C | J | K     |
| 347 | A | C | J | K     |
| 348 | A | A | E | L     |
| 349 | A | A | E | L     |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

|     |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|
| 350 | A | A | E | L |
| 351 | A | A | E | L |
| 352 | A | A | E | M |
| 353 | A | A | E | L |
| 354 | A | A | E | L |
| 355 | A | A | E | L |
| 356 | A | A | E | L |
| 357 | A | B | E | L |
| 358 | A | A | J | K |
| 359 | A | A | J | L |
| 360 | A | B | E | L |
| 361 | A | B | E | L |
| 362 | A | A | E | L |
| 363 | A | A | E | L |
| 364 | A | A | E | L |
| 365 | A | A | E | L |
| 366 | A | B | E | L |
| 367 | A | B | E | L |
| 368 | A | B | E | L |
| 369 | A | B | E | L |
| 370 | A | A | J | K |
| 371 | A | A | J | K |
| 372 | A | A | J | O |
| 373 | A | A | E | L |
| 374 | A | A | E | M |
| 375 | A | A | E | L |
| 376 | A | A | E | L |
| 377 | A | A | E | L |
| 378 | A | B | E | L |
| 379 | A | B | E | L |
| 380 | A | B | F | L |
| 381 | A | B | F | L |
| 382 | A | B | F | L |
| 383 | A | B | F | L |
| 384 | A | A | E | L |
| 385 | A | A | E | L |
| 386 | A | A | E | L |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

|     |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|
| 387 | A | A | E | L |
| 388 | A | B | E | L |
| 389 | A | B | E | L |
| 390 | A | A | E | L |
| 391 | A | A | E | L |
| 392 | A | B | E | L |
| 393 | A | B | E | L |
| 394 | A | A | E | L |
| 395 | A | A | E | L |
| 396 | A | B | E | L |
| 397 | A | B | E | L |
| 398 | A | B | V | L |
| 399 | A | B | V | L |
| 400 | A | B | E | L |
| 401 | A | B | E | L |
| 402 | A | B | E | L |
| 403 | A | B | E | L |
| 404 | A | A | E | L |
| 405 | A | A | E | L |
| 406 | A | B | V | K |
| 407 | A | B | V | K |
| 408 | A | B | E | L |
| 409 | A | B | E | L |
| 410 | A | B | E | L |
| 411 | A | B | E | L |
| 412 | A | B | E | L |
| 413 | A | B | E | L |
| 414 | A | B | E | L |
| 415 | A | B | E | L |
| 416 | A | A | E | L |
| 417 | A | B | E | L |
| 418 | A | B | E | L |
| 419 | A | B | E | L |
| 420 | A | B | V | L |
| 421 | A | B | V | L |
| 422 | A | B | V | L |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

|     |   |   |   |      |
|-----|---|---|---|------|
| 423 | A | B | V | K    |
| 424 | A | B | V | K    |
| 425 | A | B | V | K    |
| 426 | A | B | E | L    |
| 427 | A | B | E | L    |
| 428 | A | B | E | L    |
| 429 | A | B | E | L    |
| 430 | A | B | E | L    |
| 431 | A | A | J | K    |
| 432 | A | B | E | L    |
| 433 | A | B | E | L    |
| 434 | A | B | E | L    |
| 435 | A | B | E | L    |
| 436 | A | B | E | L    |
| 437 | A | B | E | L    |
| 438 | A | B | E | L    |
| 439 | A | B | E | L    |
| 440 | A | B | E | L    |
| 441 | A | B | E | L    |
| 442 | A | A | E | M, Z |
| 443 | A | B | E | K    |
| 444 | A | B | E | K    |
| 445 | A | B | E | K    |
| 446 | A | B | E | K    |
| 447 | A | B | E | K    |
| 448 | A | B | E | K    |
| 449 | A | B | E | K    |
| 450 | A | A | J | N    |
| 451 | A | A | J | N    |
| 452 | A | A | E | M    |
| 453 | A | A | J | O    |
| 454 | A | A | J | O    |
| 455 | A | B | V | M    |
| 456 | A | B | V | M    |
| 457 | A | B | V | K    |
| 458 | A | B | V | K    |
| 459 | A | B | V | K    |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

|     |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|
| 460 | A | B | V | K |
| 461 | A | B | V | K |
| 462 | A | B | E | K |
| 463 | A | B | E | K |
| 464 | A | B | E | K |
| 465 | A | B | E | K |
| 466 | A | A | E | K |
| 467 | A | A | E | K |
| 468 | A | A | E | M |
| 469 | A | B | E | K |
| 470 | A | B | E | K |
| 471 | A | B | E | K |
| 472 | A | B | V | K |
| 473 | A | B | V | K |
| 474 | B | A | G | P |
| 475 | B | A | G | P |
| 476 | B | A | E | M |
| 477 | B | A | E | M |
| 478 | B | A | E | M |
| 479 | B | A | E | M |
| 480 | A | B | F | L |
| 481 | A | B | F | L |
| 482 | A | B | F | K |
| 483 | A | B | E | N |
| 484 | A | B | E | N |
| 485 | A | B | E | N |
| 486 | A | B | E | N |
| 487 | A | B | E | N |
| 488 | A | B | E | K |
| 489 | A | B | E | K |
| 490 | A | B | E | K |
| 491 | A | B | E | K |
| 492 | A | B | E | K |
| 493 | A | B | E | K |
| 494 | A | A | E | K |
| 495 | A | A | F | O |
| 496 | A | A | F | K |
| 498 | B | A | G | Q |
| 499 | B | A | G | Q |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

|     |   |   |   |   |
|-----|---|---|---|---|
| 500 | B | A | G | M |
| 501 | B | A | G | N |
| 502 | B | A | G | N |
| 503 | B | A | G | N |
| 504 | B | A | G | N |
| 505 | B | B | F | L |
| 506 | B | B | F | L |
| 507 | B | B | F | L |
| 508 | B | B | F | L |
| 509 | B | B | F | Q |
| 510 | B | B | F | Q |
| 511 | B | A | E | M |
| 512 | B | A | E | M |
| 513 | B | A | G | M |
| 514 | B | A | G | N |
| 515 | B | A | G | N |
| 516 | B | A | G | N |
| 517 | B | A | G | N |
| 518 | B | A | G | N |
| 519 | B | A | G | N |
| 520 | B | B | F | Q |
| 521 | B | B | F | Q |
| 522 | B | B | F | P |
| 523 | A | B | E | L |
| 524 | A | B | E | L |
| 525 | A | B | E | L |
| 526 | A | B | E | M |
| 527 | A | B | E | M |
| 528 | A | B | E | K |
| 529 | A | B | E | K |
| 530 | A | B | E | K |
| 531 | A | B | E | K |
| 532 | A | B | E | K |
| 533 | B | B | F | Q |
| 534 | B | B | F | Q |
| 535 | B | B | F | Q |
| 536 | B | B | F | Q |
| 537 | B | B | F | Q |
| 538 | B | B | F | Q |

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

|     |   |   |   |       |
|-----|---|---|---|-------|
| 539 | B | B | F | Q     |
| 540 | B | A | E | M     |
| 541 | B | A | E | M     |
| 542 | B | A | G | Q     |
| 543 | B | A | G | Q     |
| 544 | B | A | G | Q     |
| 545 | B | A | G | Q     |
| 546 | B | A | G | Q     |
| 547 | B | A | G | N     |
| 548 | B | A | G | N     |
| 549 | A | B | E | K     |
| 550 | A | B | E | K     |
| 551 | A | B | E | K     |
| 552 | A | B | E | K     |
| 553 | A | B | E | K     |
| 554 | A | B | V | K, BB |
| 555 | A | B | V | K, BB |
| 556 | B | B | F | L     |
| 557 | B | B | F | L     |
| 558 | B | A | E | L     |
| 559 | B | A | E | L     |
| 560 | A | A | E | K     |
| 561 | A | B | E | L     |
| 562 | A | B | E | L     |
| 563 | A | B | E | L     |
| 564 | A | B | E | K     |
| 565 | A | B | E | K     |
| 566 | A | B | E | K     |
| 568 | A | B | E | K     |
| 569 | A | B | E | K     |
| 570 | A | B | E | K     |
| 571 | A | B | E | K     |
| 572 | A | B | E | K     |
| 573 | A | B | V | K, BB |
| 574 | A | B | V | K, BB |

10

20

30

40

## 【0198】

生物学的アッセイ方法

Kv7.2 / 7.3 活性化アッセイ

タリウムフラックスアッセイは、カリウムチャネル活性の代理指標として使用される。

## 【0199】

実験プロトコルは、FluxOR (商標) II Green Potassium Ion Channel Assay User Guide (Pub. No. MAN0016084, Invitrogen) から適合させた。条件を、Kv7.2 / 7.3 細胞株に対して最適化した。

## 【0200】

50

細胞株：hKV7.2/7.3細胞株は、Chantest (Cleveland, Ohio 44128) カタログ番号CT6147から得た。

【0201】

細胞培養：KV7.2/7.3細胞を、DMEM/F12;50/50 (Fisher 11-330)、10%のウシ胎児血清 (FBS) (Fisher 26-140)、100単位/mLのペニシリン-ストレプトマイシン (Fisher 15-140)、0.005mg/mLのブラストサイジン (InvivoGen ant-bl-1)、0.5mg/mLのジェネティシン (Geneticin) (InvivoGen ant-gn-5)、及び0.1mg/mLのゼオシン (Zeocin) (Fisher R25001) を含有する培地中で維持した。実験の1日前に、細胞を、ブラストサイジン、ジェネティシン及びゼオシンを含まない培地中、96ウェルクリアボトムプレート (Corning カタログ番号353219) に播種した。10ng/mLの最終濃度でテトラサイクリン (Sigma T7660) を添加することによってチャネル発現を誘導させた。

10

【0202】

化合物プレート：試験化合物を、10µMの単一濃度で、0.1%DMSO/細胞外溶液の混合物中で希釈する。希釈は、Biomek NXP (BECKMAN COULTER) で行った。

【0203】

測定及びデータ分析：プレートリーダー (Enspire、Perkin Elmer) を使用して、475nmの励起波長及び530nmの発光波長を使用して、新規化合物のイオンチャネル調節特性を特性決定する。15秒のベースライン測定後、タリウム及びカリウムを含む刺激緩衝液を注入する。最終的なエンドポイント測定は、90秒後に行われる。応答は、陽性対照 (レチガビン、30µM) に対して正規化される。

20

【0204】

7.2/7.3タリウムフラックスアッセイのデータを表2にまとめている。

30

40

50

## 【表 3 - 1】

表 2. K<sub>v</sub> 7. 2 / 7. 3 タリウムフラックスアッセイ結果。

| 化合物 | K <sub>v</sub> 7.2/7.3活性 <sup>a</sup> |
|-----|---------------------------------------|
| 1   | －                                     |
| 2   | ＋                                     |
| 3   | －                                     |
| 4   | ＋                                     |
| 5   | ＋                                     |
| 6   | －                                     |
| 7   | －                                     |
| 8   | ＋                                     |
| 9   | －                                     |
| 10  | －                                     |
| 11  | －                                     |
| 12  | ＋                                     |
| 13  | －                                     |
| 14  | ++                                    |
| 15  | ＋                                     |
| 16  | ++                                    |
| 17  | ＋                                     |
| 18  | ++                                    |
| 19  | ＋                                     |
| 20  | ＋                                     |
| 21  | ＋                                     |
| 22  | ++                                    |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

|    |    |
|----|----|
| 23 | +  |
| 24 | ++ |
| 25 | ++ |
| 26 | ++ |
| 27 | ++ |
| 28 | ++ |
| 29 | ++ |
| 30 | ++ |
| 31 | ++ |
| 32 | ++ |
| 33 | ++ |
| 34 | ++ |
| 35 | ++ |
| 36 | ++ |
| 37 | ++ |
| 38 | +  |
| 39 | +  |
| 40 | +  |
| 41 | ++ |
| 42 | ++ |
| 43 | ++ |
| 44 | +  |
| 45 | ++ |
| 46 | ++ |
| 47 | ++ |
| 48 | ++ |
| 49 | +  |
| 50 | ++ |
| 51 | ++ |
| 52 | +  |
| 53 | +  |
| 54 | +  |
| 55 | ++ |
| 56 | +  |
| 57 | ++ |
| 58 | ++ |
| 59 | +  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

|    |    |
|----|----|
| 60 | +  |
| 61 | +  |
| 62 | ++ |
| 63 | ++ |
| 64 | ++ |
| 65 | +  |
| 66 | +  |
| 67 | -  |
| 68 | -  |
| 69 | -  |
| 70 | +  |
| 71 | ++ |
| 72 | ++ |
| 73 | ++ |
| 74 | +  |
| 75 | ++ |
| 76 | ++ |
| 77 | +  |
| 78 | ++ |
| 79 | ++ |
| 80 | ++ |
| 81 | ++ |
| 82 | +  |
| 83 | +  |
| 84 | ++ |
| 85 | ++ |
| 86 | ++ |
| 87 | +  |
| 88 | -  |
| 89 | -  |
| 90 | +  |
| 91 | +  |
| 92 | +  |
| 93 | +  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

|     |    |
|-----|----|
| 94  | ++ |
| 95  | ++ |
| 96  | -  |
| 97  | ++ |
| 98  | ++ |
| 99  | +  |
| 100 | ++ |
| 101 | ++ |
| 102 | +  |
| 103 | ++ |
| 104 | +  |
| 105 | ++ |
| 106 | +  |
| 107 | +  |
| 108 | +  |
| 109 | +  |
| 110 | ++ |
| 111 | ++ |
| 112 | +  |
| 113 | ++ |
| 114 | +  |
| 115 | ++ |
| 116 | +  |
| 117 | +  |
| 118 | -  |
| 119 | -  |
| 120 | ++ |
| 121 | ++ |
| 122 | ++ |
| 123 | ++ |
| 124 | ++ |
| 125 | ++ |
| 126 | ++ |
| 127 | +  |
| 128 | +  |
| 129 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

|     |    |
|-----|----|
| 130 | ++ |
| 131 | ++ |
| 132 | ++ |
| 133 | ++ |
| 134 | +  |
| 135 | +  |
| 136 | +  |
| 137 | ++ |
| 138 | ++ |
| 139 | ++ |
| 140 | ++ |
| 141 | ++ |
| 142 | +  |
| 143 | +  |
| 144 | +  |
| 145 | -  |
| 146 | -  |
| 147 | ++ |
| 148 | +  |
| 149 | -  |
| 150 | -  |
| 151 | -  |
| 152 | ++ |
| 153 | +  |
| 154 | -  |
| 155 | -  |
| 156 | -  |
| 157 | -  |
| 158 | -  |
| 159 | +  |
| 160 | +  |
| 161 | -  |
| 162 | +  |
| 163 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

|     |    |
|-----|----|
| 164 | ++ |
| 165 | +  |
| 166 | -  |
| 167 | +  |
| 168 | -  |
| 169 | +  |
| 170 | +  |
| 171 | -  |
| 172 | -  |
| 173 | +  |
| 174 | ++ |
| 175 | ++ |
| 176 | -  |
| 177 | ++ |
| 178 | +  |
| 179 | +  |
| 180 | -  |
| 181 | +  |
| 182 | +  |
| 183 | ++ |
| 184 | ++ |
| 185 | +  |
| 186 | +  |
| 187 | +  |
| 188 | -  |
| 189 | +  |
| 190 | ++ |
| 191 | -  |
| 192 | ++ |
| 193 | +  |
| 194 | +  |
| 195 | +  |
| 196 | -  |
| 197 | +  |
| 198 | ++ |
| 199 | +  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

|     |    |
|-----|----|
| 200 | ++ |
| 201 | ++ |
| 202 | ++ |
| 203 | ++ |
| 204 | ++ |
| 205 | ++ |
| 206 | ++ |
| 207 | ++ |
| 208 | +  |
| 209 | ++ |
| 210 | ++ |
| 211 | ++ |
| 212 | ++ |
| 213 | ++ |
| 214 | ++ |
| 215 | -  |
| 216 | +  |
| 217 | +  |
| 218 | ++ |
| 219 | +  |
| 220 | ++ |
| 221 | -  |
| 222 | ++ |
| 223 | +  |
| 224 | +  |
| 225 | +  |
| 226 | +  |
| 227 | +  |
| 228 | -  |
| 229 | ++ |
| 230 | +  |
| 231 | +  |
| 232 | +  |
| 233 | +  |
| 234 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

|     |    |
|-----|----|
| 235 | +  |
| 236 | +  |
| 237 | ++ |
| 238 | -  |
| 239 | -  |
| 240 | ++ |
| 241 | +  |
| 242 | ++ |
| 243 | ++ |
| 244 | ++ |
| 245 | ++ |
| 246 | ++ |
| 247 | ++ |
| 248 | +  |
| 249 | +  |
| 250 | +  |
| 251 | -  |
| 252 | ++ |
| 253 | ++ |
| 254 | ++ |
| 255 | +  |
| 256 | ++ |
| 257 | -  |
| 258 | ++ |
| 259 | +  |
| 260 | +  |
| 261 | +  |
| 262 | +  |
| 263 | ++ |
| 264 | ++ |
| 265 | ++ |
| 266 | ++ |
| 267 | -  |
| 268 | -  |
| 269 | +  |
| 270 | +  |
| 271 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

|     |    |
|-----|----|
| 272 | +  |
| 273 | +  |
| 274 | ++ |
| 275 | ++ |
| 276 | ++ |
| 277 | +  |
| 278 | ++ |
| 279 | +  |
| 280 | +  |
| 281 | ++ |
| 282 | ++ |
| 283 | -  |
| 284 | +  |
| 285 | +  |
| 286 | ++ |
| 287 | ++ |
| 288 | -  |
| 289 | ++ |
| 290 | ++ |
| 291 | ++ |
| 292 | ++ |
| 293 | ++ |
| 294 | -  |
| 295 | ++ |
| 296 | ++ |
| 297 | -  |
| 298 | -  |
| 299 | ++ |
| 300 | -  |
| 301 | ++ |
| 302 | +  |
| 303 | ++ |
| 304 | +  |
| 305 | ++ |
| 306 | ++ |
| 307 | ++ |
| 308 | ++ |
| 309 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

|     |    |
|-----|----|
| 310 | ++ |
| 311 | ++ |
| 312 | ++ |
| 313 | ++ |
| 314 | ++ |
| 315 | ++ |
| 316 | ++ |
| 317 | ++ |
| 318 | ++ |
| 319 | ++ |
| 320 | ++ |
| 321 | ++ |
| 322 | ++ |
| 323 | -  |
| 324 | ++ |
| 325 | ++ |
| 326 | ++ |
| 327 | ++ |
| 328 | ++ |
| 329 | ++ |
| 330 |    |
| 331 |    |
| 332 | -  |
| 333 | +  |
| 334 | +  |
| 335 | -  |
| 336 | -  |
| 337 | ++ |
| 338 | ++ |
| 339 | +  |
| 340 | ++ |
| 341 | ++ |
| 342 | ++ |
| 343 | ++ |
| 344 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

|     |    |
|-----|----|
| 345 | ++ |
| 346 |    |
| 347 |    |
| 348 | ++ |
| 349 | ++ |
| 350 | ++ |
| 351 | +  |
| 352 | ++ |
| 353 | +  |
| 354 | ++ |
| 355 | ++ |
| 356 | ++ |
| 357 | ++ |
| 358 | ++ |
| 359 | ++ |
| 360 | +  |
| 361 | -  |
| 362 | ++ |
| 363 | ++ |
| 364 | ++ |
| 365 | ++ |
| 366 | +  |
| 367 | +  |
| 368 | ++ |
| 369 | ++ |
| 370 | ++ |
| 371 | ++ |
| 372 | ++ |
| 373 | ++ |
| 374 | ++ |
| 375 | ++ |
| 376 | ++ |
| 377 | ++ |
| 378 | ++ |
| 379 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

|     |    |
|-----|----|
| 380 | ++ |
| 381 | ++ |
| 382 | ++ |
| 383 | ++ |
| 384 | +  |
| 385 | -  |
| 386 | -  |
| 387 | +  |
| 388 | ++ |
| 389 | ++ |
| 390 | ++ |
| 391 | +  |
| 392 | ++ |
| 393 | ++ |
| 394 | +  |
| 395 | ++ |
| 396 | +  |
| 397 | ++ |
| 398 | ++ |
| 399 | ++ |
| 400 | ++ |
| 401 | +  |
| 402 | ++ |
| 403 | ++ |
| 404 | ++ |
| 405 | ++ |
| 406 | ++ |
| 407 | ++ |
| 408 | +  |
| 409 | ++ |
| 410 | ++ |
| 411 | ++ |
| 412 | ++ |
| 413 | ++ |
| 414 | +  |
| 415 | +  |
| 416 | ++ |
| 417 | ++ |
| 418 | ++ |
| 419 | +  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

|     |    |
|-----|----|
| 420 | ++ |
| 421 | ++ |
| 422 | +  |
| 423 | ++ |
| 424 | ++ |
| 425 | ++ |
| 426 | ++ |
| 427 | ++ |
| 428 | -  |
| 429 | ++ |
| 430 | +  |
| 431 | ++ |
| 432 | ++ |
| 433 | ++ |
| 434 | +  |
| 435 | +  |
| 436 | ++ |
| 437 | +  |
| 438 | +  |
| 439 | ++ |
| 440 | ++ |
| 441 | ++ |
| 442 | -  |
| 443 | +  |
| 444 | ++ |
| 445 | ++ |
| 446 | ++ |
| 447 | ++ |
| 448 | +  |
| 449 | +  |
| 450 | ++ |
| 451 | +  |
| 452 | +  |
| 453 | ++ |
| 454 | ++ |
| 455 | ++ |
| 456 | ++ |
| 457 | +  |
| 458 | ++ |
| 459 | +  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

|     |    |
|-----|----|
| 460 | ++ |
| 461 | ++ |
| 462 | ++ |
| 463 | ++ |
| 464 | +  |
| 465 | ++ |
| 466 | ++ |
| 467 | ++ |
| 468 | ++ |
| 469 | +  |
| 470 | -  |
| 471 | +  |
| 472 |    |
| 473 | ++ |
| 474 | +  |
| 475 | +  |
| 476 | ++ |
| 477 | +  |
| 478 | ++ |
| 479 | +  |
| 480 | ++ |
| 481 | ++ |
| 482 | ++ |
| 483 | ++ |
| 484 | ++ |
| 485 | ++ |
| 486 | +  |
| 487 | +  |
| 488 | ++ |
| 489 | ++ |
| 490 | ++ |
| 491 | +  |
| 492 | ++ |
| 493 | ++ |
| 494 | -  |
| 495 | ++ |
| 496 | ++ |
| 498 | ++ |
| 499 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

|     |    |
|-----|----|
| 500 | ++ |
| 501 | ++ |
| 502 | ++ |
| 503 | +  |
| 504 | ++ |
| 505 | ++ |
| 506 | ++ |
| 507 | ++ |
| 508 | +  |
| 509 | ++ |
| 510 | ++ |
| 511 | +  |
| 512 | ++ |
| 513 | ++ |
| 514 | ++ |
| 515 | ++ |
| 516 | ++ |
| 517 | ++ |
| 518 | -  |
| 519 | ++ |
| 520 | +  |
| 521 | ++ |
| 522 | ++ |
| 523 | ++ |
| 524 | ++ |
| 525 | ++ |
| 526 | ++ |
| 527 | ++ |
| 528 | +  |
| 529 | +  |
| 530 | +  |
| 531 | +  |
| 532 | +  |
| 533 | ++ |
| 534 | ++ |
| 535 | ++ |
| 536 | ++ |
| 537 | ++ |
| 538 | ++ |
| 539 | ++ |

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

|     |    |
|-----|----|
| 540 | ++ |
| 541 | +  |
| 542 | ++ |
| 543 | ++ |
| 544 | +  |
| 545 | ++ |
| 546 | +  |
| 547 | ++ |
| 548 | ++ |
| 549 | ++ |
| 550 | ++ |
| 551 | ++ |
| 552 | ++ |
| 553 | +  |
| 554 | +  |
| 555 | ++ |
| 556 | -  |
| 557 | +  |
| 558 | +  |
| 559 | +  |

10

20

<sup>a</sup> 「生物学的アッセイ方法」のセクションに記載されているように、タリウムフラックスアッセイを使用して測定された  $Kv7.2 / Kv7.3$  活性化。「-」活性なし  $< 0.15$ 、「+」中程度の活性  $0.15 \sim 0.7$ 、及び「++」高活性  $\geq 0.7$  の範囲として記載されている。

30

## 【0205】

本明細書に開示される代替的な要素又は実施形態のグループ分けは、限定として解釈されるべきではない。各グループのメンバーは、個別に、又はそのグループの他のメンバー又は本明細書に見出される他の要素との任意の組み合わせで参照され、請求され得る。利便性及び／又は特許性の理由から、群のうちの1つ以上のメンバーが、群に包含されてもよく、又は群から削除されてもよいことが予想される。そのような包含又は削除が発生すると、本明細書は、添付の特許請求の範囲で使用される全てのマーカッシュグループの書面による説明を満たすように修正されたグループを含むとみなされる。

40

## 【0206】

特定の実施形態は、本発明を実行するために発明者に知られている最良のモードを含め、本明細書に記載される。もちろん、これらの説明された実施形態の変形は、前述の説明を読むと当業者に明らかになるであろう。本願発明者は、当業者がそのような変形を適切に採用することを期待しており、本願発明者は、本明細書に具体的に記載されている以外の方法で本発明を実施することを意図している。したがって、特許請求の範囲は、適用法によって許可されている特許請求の範囲に引用された主題の全ての修正及び同等物を含む。更に、本明細書で別段の指示がない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、その全ての可能な変形における上述の要素の任意の組み合わせが企図される。

## 【0207】

最後に、本明細書に開示される実施形態は、特許請求の範囲の原理を例解するものであることが理解されるべきである。用いられてもよい他の修正は、本特許請求の範囲の範囲内にある。このため、限定ではなく例として、代替の構成が本明細書の教示に従って利用

50

されてもよい。したがって、特許請求の範囲は、正確に示され、説明されるような実施形態に限定されない。

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63111

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
---see supplemental box---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-2, 5-6, 13

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63111

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/41, A61K 31/415, A61K 31/395 (2023.01)

ADD. A61K 31/33 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/41, A61K 31/415, A61K 31/395

ADD. A61K 31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>Y    | "Pubchem CID 53854593", Create date: 04 December 2011 (04.12.2011), entire document, especially page 2, compound listed                            | 1-2, 5-6<br>13        |
| Y         | US 7,432,379 B2 (Tung et al.), 07 October 2008 (07.10.2008), entire document, especially col 1, in 23-25; col 7, in 8-64                           | 13                    |
| A         | WO 2020/244637 A1 (Hutchison Medipharm Limited), 10 December 2020 (10.12.2020), entire document, especially page 22, compounds listed;             | 1-2, 5-6, 13          |
| A         | US 9,067,894 B1 (Vanderbilt University), 30 June 2015 (30.06.2015), entire document, especially col 4, in 1-67; Figure 1                           | 1-2, 5-6, 13          |
| A         | US 2019/0322662 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 October 2019 (24.10.2019), entire document, especially para[0002], [0034], [0038]-[0056]     | 1-2, 5-6, 13          |
| A         | WO 2008/149379 A2 (Chhipa et al.), 11 December 2008 (11.12.2008), entire document, especially page 1, in 5-20; page 10, in 19-34; page 11, in 1-33 | 1-2, 5-6, 13          |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2023 (14.04.2023)

Date of mailing of the international search report

JUL 11 2023

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/63111

## Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-13 are directed to a compound having a structure of Formula I as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of Formula I wherein R1 is optionally substituted C1-4 alkyl; R2 is H; R3 is H; R4 is H; R5 is the structure listed in instant claim 1; A is C1-8 alkyl; X is H; Y is H; Z is a bond. It is believed that claims 1-2, 5-6, and 13, read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of Formula I wherein R1 is optionally substituted C3-8 cycloalkyl; R2 is H; R3 is H; R4 is H; R5 is the structure listed in instant claim 1; A is C1-8 alkyl; X is H; Y is H; Z is a bond (i.e., claims 1-2, 5-6, 13).

Group II: Claims 14-29 are directed to a method of treating a disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof, wherein the disease or disorder is selected from a Kv7 associated disorder, a disorder associated with a KCNQ subunit, a disorder associated with a mutation in a KCNQ subunit, a neurodegenerative disease, a disease or disorder that would benefit from the activation of a Kv7.2 homomer, a neurodevelopmental disease or disorder, or a disease or disorder of Group CA.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II requires a method of treating a disease or disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, or pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof, wherein the disease or disorder is selected from a Kv7 associated disorder, a disorder associated with a KCNQ subunit, a disorder associated with a mutation in a KCNQ subunit, a neurodegenerative disease, a disease or disorder that would benefit from the activation of a Kv7.2 homomer, a neurodevelopmental disease or disorder, or a disease or disorder of Group CA not required by Group I+.

## Common technical features:

The inventions of Groups I+-II share the technical feature of a compound of Formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 53854593" (hereinafter "Pubchem-593"). Pubchem-593 teaches a compound represented by Formula I as seen in instant claim 1 wherein R1 is optionally substituted C1-4 alkyl; R2 is H; R3 is H; R4 is H; R5 is the structure listed in instant claim 1; A is C1-8 alkyl; X is H; Y is H; Z is a bond (see page 2, compound listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+-II. The inventions of Group I+-II thus lack unity under PCT Rule 13.

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |                   |         |         |
|---------|-------------------|---------|---------|
| A 6 1 P | 25/06 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/06   |
| A 6 1 P | 25/22 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/22   |
| A 6 1 P | 13/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 13/10   |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P | 9/00    |
| A 6 1 P | 27/16 (2006.01)   | A 6 1 P | 27/16   |
| A 6 1 P | 21/02 (2006.01)   | A 6 1 P | 21/02   |
| A 6 1 P | 25/30 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/30   |
| A 6 1 P | 25/24 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/24   |
| A 6 1 K | 31/415 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/415  |
| C 0 7 D | 413/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 413/04  |
| A 6 1 K | 31/4155 (2006.01) | A 6 1 K | 31/4155 |
| C 0 7 D | 403/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 403/04  |
| C 0 7 D | 419/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 419/04  |
| C 0 7 D | 409/06 (2006.01)  | C 0 7 D | 409/06  |
| C 0 7 D | 417/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 417/04  |
| A 6 1 K | 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/506  |
| A 6 1 K | 31/454 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/454  |
| C 0 7 D | 401/04 (2006.01)  | C 0 7 D | 401/04  |
| A 6 1 K | 31/423 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/423  |
| A 6 1 K | 31/427 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/427  |

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST, SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW  
 ート 2 1 5、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 ヘイル, ジェイムズ エス

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 フレントゲ, チャールズ エイ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 パティ, スマン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 アマイ, アイシス ジェイ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者 マレスカ, デイビッド エイ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 0 コネチカット州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリート 2 1 5、バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC37 BC42 BC68 BC82 BC85 GA04

GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA12 ZA18

ZA34 ZA36 ZA59 ZA94 ZC01