(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4377323号
(P4377323)

(45)発行日　平成21年12月2日(2009.12.2)　(24)登録日　平成21年9月18日(2009.9.18)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 207/20	(2006.01)	C07D 207/20	CSP
C07D 207/22	(2006.01)	C07D 207/22	
C07D 207/48	(2006.01)	C07D 207/48	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06	

請求項の数 15　(全 315 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2004-512758 (P2004-512758)
(86)(22)出願日	平成15年6月12日 (2003.6.12)
(65)公表番号	特表2005-536479 (P2005-536479A)
(43)公表日	平成17年12月2日 (2005.12.2)
(86)国際出願番号	PCT/US2003/018482
(87)国際公開番号	WO2003/105855
(87)国際公開日	平成15年12月24日 (2003.12.24)
審査請求日	平成17年1月26日 (2005.1.26)
(31)優先権主張番号	60/388,621
(32)優先日	平成14年6月14日 (2002.6.14)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	60/403,830
(32)優先日	平成14年8月15日 (2002.8.15)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
ＭＥＲＣＫ　＆　ＣＯＭＰＡＮＹ　ＩＮＣＯＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国．ニュージャーシィ，ローウエイ，イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真

最終頁に続く

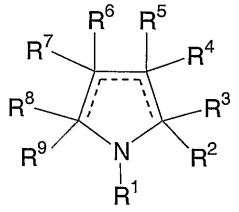
(54)【発明の名称】有糸分裂キネシン阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式Ｉ：

【化１】



Ｉ

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｎは、０または１であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；

ｕは、２、３、４または５であり；

破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；

R^1は、

1）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）C_1～C_{10}アルキル、
2）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）アリール、
3）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）C_2～C_{10}アルケニル、
4）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）C_2～C_{10}アルキニル、
5）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）C_3～C_8シクロアルキル、
6）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）ヘテロシクリル、
7）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）$NR^cR^{c'}$、
8）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$、
9）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_1$～$C_{10}$アルキル、
１０）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルケニル、
１１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルキニル、
１２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－アリール、
１３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－ヘテロシクリル、
１４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
１５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$P（＝O）$R^dR^{d'}$、
１６）アリール、
１７）ヘテロシクリル、および
１８）C_1～C_{10}アルキル

（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）

から選択され；

R^2は、

1）アリール、
2）C_1～C_6アラルキル、
3）C_3～C_8シクロアルキル、および
4）ヘテロシクリル

（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）

から選択され；

R^6は、

1）アリール、
2）C_3～C_8シクロアルキル、および
3）ヘテロシクリル

（前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）

から選択され；

R^3は、

1）H、
2）C_1～C_{10}アルキル、および
3）C_1～C_6過フルオロアルキル

（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）

から無関係に選択され；

R^4、R^5、R^7、R^8およびR^9は、Hであり；

R^{10}は、

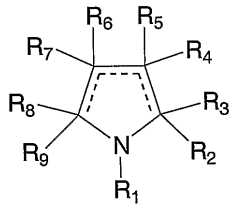
1）（C＝O）$_a$$O_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、

２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
７）ハロ、
８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル、
１１）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１２）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１３）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ^{11}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）過フルオロアルキル、
３）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１５）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
２０）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１２）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
Ｒ^{12}およびＲ^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が３～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されており；
Ｒ^{14}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
７）ハロ、
８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル、
１１）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１２）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１３）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル（これらは、Ｒ^{14}から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている）であり；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}（これらは、Ｒ^{14}から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている）であり；
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル（これらは、Ｒ^{10}から選択された１、２または３個の置

換基で場合によっては置換されている）から無関係に選択されるか、
　R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が３～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
　R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよび$NR^b{}_2$から無関係に選択されるか、
　R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮＲｅ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて単環式複素環を形成し、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
　R^eは、Ｈおよび（C_1～C_6）アルキルから選択され；ならびに
　Ｘは、Ｏ、NR^eおよびＳから選択される）
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項２】
　下記式Ｉ：
【化２】



Ｉ

（式中、
　ａは、０または１であり；
　ｂは、０または１であり；
　ｍは、０、１または２であり；
　ｎは、０または１であり；
　ｒは、０または１であり；
　ｓは、０または１であり；
　ｕは、２、３、４または５であり；
　破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；
　R^1は、
　１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_1～C_{10}アルキル、
　２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）アリール、
　３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_2～C_{10}アルケニル、
　４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_2～C_{10}アルキニル、
　５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_3～C_8シクロアルキル、
　６）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）ヘテロシクリル、
　７）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）$NR^cR^{c'}$、
　８）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$、
　９）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_1$～$C_{10}$アルキル、
　１０）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルケニル、
　１１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルキニル、
　１２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－アリール、
　１３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－ヘテロシクリル、

１４）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１５）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$Ｐ（＝Ｏ）Ｒ^{d}Ｒ$^{d'}$、
１６）アリール、
１７）ヘテロシクリル、および
１８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{2}は、
１）アリール、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アラルキル、
３）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{6}は、
１）アリール、
２）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および
３）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{3}は、
１）Ｈ、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、および
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル
（この場合、前記アルキルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、Ｈであり；
Ｒ^{10}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
７）ハロ、
８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル、
１１）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１２）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１３）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル

（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{11}は、
１）$(C=O)_rO_s(C_1～C_{10})$アルキル、
２）$O_r(C_1～C_3)$過フルオロアルキル、
３）$(C_0～C_6)$アルキレン－$S(O)_mR^a$、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）$(C=O)_rO_s(C_2～C_{10})$アルケニル、
９）$(C=O)_rO_s(C_2～C_{10})$アルキニル、
１０）$(C=O)_rO_s(C_3～C_6)$シクロアルキル、
１１）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－アリール、
１２）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－ヘテロシクリル、
１３）$(C=O)_rO_s(C_0～C_6)$アルキレン－$N(R^b)_2$、
１４）$C(O)R^a$、
１５）$(C_0～C_6)$アルキレン－CO_2R^a、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）$(C_0～C_6)$アルキレン－CO_2H、
１８）$C(O)N(R^b)_2$、
１９）$S(O)_mR^a$、および
２０）$S(O)_2N(R^b)_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、R^b、ＯＨ、$(C_1～C_6)$アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）$C_1～C_6$アルキル、オキソおよび$N(R^b)_2$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
１）Ｈ、
２）$(C=O)O_bC_1～C_{10}$アルキル、
３）$(C=O)O_bC_3～C_8$シクロアルキル、
４）$(C=O)O_b$アリール、
５）$(C=O)O_b$ヘテロシクリル、
６）$C_1～C_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）$C_2～C_{10}$アルケニル、
９）$C_2～C_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）$C_3～C_8$シクロアルキル、
１２）SO_2R^a、および
１３）$(C=O)N(R^b)_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加の

ヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されており；

R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2R^a$であり；

R^cおよび$R^{c'}$は、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキル（これらは、R^{10}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）から無関係に選択されるか、

R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはN、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよびN$R^b{}_2$から無関係に選択されるか、

R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはNR^e、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて単環式複素環を形成し、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

R^eは、Hおよび（C_1～C_6）アルキルから選択され；ならびに

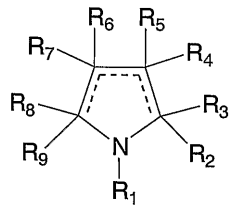
Xは、O、NR^eおよびSから選択される）

の請求項１に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項３】

下記式Ｉ：

【化３】



I

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｎは、０または１であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；

ｕは、２、３、４または５であり；

破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；

R^1は、

１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）C_1～C_{10}アルキル、

２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）アリール、

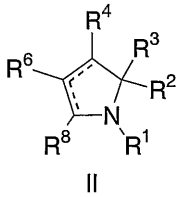
３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝X）C_2～C_{10}アルケニル、

４）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
６）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）ヘテロシクリル、
７）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、
８）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、
９）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
１０）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
１１）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１２）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－アリール、
１３）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－ヘテロシクリル、
１４）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１５）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$Ｐ（＝Ｏ）Ｒ^{d}Ｒ$^{d'}$、
１６）アリール、
１７）ヘテロシクリル、および
１８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{2}は、
１）アリール、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アラルキル、
３）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{6}は、
１）アリール、
２）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および
３）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{3}は、
１）Ｈ、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、および
３）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル
（この場合、前記アルキルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、Ｈであり；
Ｒ^{10}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
７）ハロ、

８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
１１）O_a（Ｃ＝Ｏ）$_b$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１２）Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^a、
１３）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ^{11}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_r$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）過フルオロアルキル、
３）（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^a、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、
８）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^b）$_2$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、
１５）（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－ＣＯ$_2$Ｒ^a、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－ＣＯ$_2$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^b）$_2$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_m$Ｒ^a、および
２０）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、Ｒ^b、ＯＨ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^b）$_2$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

１０）ヘテロシクリル、
１１）C_3～C_8シクロアルキル、
１２）SO_2R^a、および
１３）（C＝O）$N(R^b)_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはN、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；
R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2R^a$であり；
R^cおよび$R^{c'}$は、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはN、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよびNR^b_2から無関係に選択されるか、
R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはNR^e、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて単環式複素環を形成し、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^eは、Hおよび（C_1～C_6）アルキルから選択され；ならびに
Xは、O、NR^eおよびSから選択される）
の請求項２に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項４】
下記式ＩＩ：
【化４】



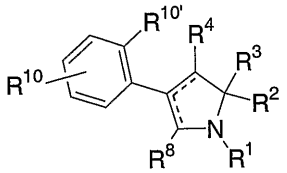
II

（式中、
ａは、０または１であり；
ｂは、０または１であり；
ｍは、０、１または２であり；
ｒは、０または１であり；
ｓは、０または１であり；
破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在

することを条件とし；
R^1は、
１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）C_1～C_{10}アルキル、
２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）アリール、
３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）C_2～C_{10}アルケニル、
４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）C_3～C_8シクロアルキル、
６）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）ヘテロシクリル、
７）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（C＝O）$NR^cR^{c'}$、
８）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$、
９）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_1$～$C_{10}$アルキル、
１０）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－アリール、
１１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－ヘテロシクリル、
１２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
１３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$P（＝O）$R^dR^{d'}$、
１４）アリール、
１５）ヘテロシクリル、および
１６）C_1～C_{10}アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^6は、
１）アリール、
２）C_3～C_8シクロアルキル、および
３）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）から選択され；
R^3は、
１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、および
３）C_1～C_6過フルオロアルキル
（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^4およびR^8は、Hであり；
R^{10}は、
１）（C＝O）$_a$$O_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
２）（C＝O）$_a$$O_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（C＝O）$_a$$O_b$ヘテロシクリル、

6）CO_2H、
7）ハロ、
8）CN、
9）OH、
10）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
11）O_a（C＝O）$_b$$NR^{12}R^{13}$、
12）S（O）$_m$$R^a$、
13）S（O）$_2$$NR^{12}R^{13}$、
14）オキソ、
15）CHO、
16）（N＝O）$R^{12}R^{13}$、または
17）（C＝O）$_a$$O_bC_3$～$C_8$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された1、2または3個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{11}は、
1）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_1$～$C_{10}$）アルキル、
2）O_r（C_1～C_3）過フルオロアルキル、
3）オキソ、
4）OH、
5）ハロ、
6）CN、
7）（C_2～C_{10}）アルケニル、
8）（C_2～C_{10}）アルキニル、
9）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_3$～$C_6$）シクロアルキル、
10）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－アリール、
11）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
12）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－N（$R^b$）$_2$、
13）C（O）R^a、
14）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
15）C（O）H、
16）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
17）C（O）N（R^b）$_2$、
18）S（O）$_m$$R^a$、および
19）S（O）$_2$N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択された3個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
1）H、
2）（C＝O）O_bC_1～C_{10}アルキル、
3）（C＝O）O_bC_3～C_8シクロアルキル、
4）（C＝O）O_bアリール、
5）（C＝O）O_bヘテロシクリル、
6）C_1～C_{10}アルキル、
7）アリール、
8）C_2～C_{10}アルケニル、

９）C_2～C_{10}アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）C_3～C_8シクロアルキル、
１２）SO_2R^a、および
１３）（C＝O）$N(R^b)_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはN、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；
R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたは$S(O)_2R^a$であり；
R^cおよび$R^{c'}$は、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキルから無関係に選択されるか；R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはN、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよびNR^b_2から無関係に選択されるか、
R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはNRe、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて単環式複素環を形成し、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；ならびに
R^eは、Hおよび（C_1～C_6）アルキルから選択される）
の請求項２に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項５】
下記式ＩＩＩ：
【化５】



III

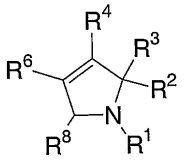
（式中、
ａは、０または１であり；
ｂは、０または１であり；
ｍは、０、１または２であり；
ｒは、０または１であり；
ｓは、０または１であり；
破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在

することを条件とし；
R^1は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）アリール、
３）（Ｃ＝Ｏ）$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{10}$アルケニル、
４）（Ｃ＝Ｏ）$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}$シクロアルキル、
６）（Ｃ＝Ｏ）ヘテロシクリル、
７）（Ｃ＝Ｏ）$ＮＲ^{c}Ｒ^{c'}$、
８）$ＳＯ_{2}ＮＲ^{c}Ｒ^{c'}$、
９）$ＳＯ_{2}Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル、
１０）$ＳＯ_{2}$－アリール、
１１）$ＳＯ_{2}$－ヘテロシクリル、
１２）$ＳＯ_{2}$－$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}$シクロアルキル、および
１３）Ｐ（＝Ｏ）$Ｒ^{d}Ｒ^{d'}$
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、$Ｒ^{10}$から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アラルキル、
３）$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}$シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、$Ｒ^{10}$から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3は、
１）Ｈ、
２）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル、および
３）$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$過フルオロアルキル
（この場合、前記アルキルは、$Ｒ^{10}$から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^4およびR^8は、Ｈであり；
$Ｒ^{10}$は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}Ｏ_{b}Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}Ｏ_{b}$アリール、
３）$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{10}$アルケニル、
４）$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}Ｏ_{b}$ヘテロシクリル、
６）$ＣＯ_{2}Ｈ$、
７）ハロ、
８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）$Ｏ_{b}Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$過フルオロアルキル、
１１）$Ｏ_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}ＮＲ^{12}Ｒ^{13}$、
１２）Ｓ（Ｏ）$_{m}Ｒ^{a}$、
１３）Ｓ（Ｏ）$_{2}ＮＲ^{12}Ｒ^{13}$、
１４）オキソ、

１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ$^{10'}$は、ハロゲンであり；
Ｒ^{11}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）過フルオロアルキル、
３）オキソ、
４）ＯＨ、
５）ハロ、
６）ＣＮ、
７）（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
８）（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１３）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１４）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１５）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１６）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、および
１７）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１８）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
１９）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１２）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）

から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；
R^bは、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯC_1～C_6アルキル、（Ｃ＝Ｏ）C_1～C_6アルキルまたはＳ（Ｏ）$_2R^a$であり；
R^cおよび$R^{c'}$は、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよびＮ$R^b{}_2$から無関係に選択されるか、
R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮＲｅ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて単環式複素環を形成し、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；ならびに
R^eは、Ｈおよび（C_1～C_6）アルキルから選択される）
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項６】
下記式ＩＶ：
【化６】



IV

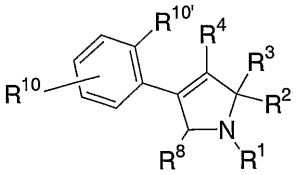
（式中、
ａは、０または１であり；
ｂは、０または１であり；
ｍは、０、１または２であり；
ｒは、０または１であり；
ｓは、０または１であり；
R^1は、
１）（Ｃ＝Ｏ）C_1～C_{10}アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）アリール、
３）（Ｃ＝Ｏ）C_3～C_8シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）ヘテロシクリル、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ$R^c$$R^{c'}$、
６）（Ｃ＝Ｓ）Ｎ$R^c$$R^{c'}$、
７）ＳO_2Ｎ$R^c$$R^{c'}$、
８）Ｓ$O_2$$C_1$～$C_{10}$アルキル、

９）SO_2－アリール、および
１０）SO_2－ヘテロシクリル、
（この場合、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3は、
１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、および
３）C_1～C_6過フルオロアルキル、
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^4およびR^8は、Hであり；
R^6は、
１）アリール、
２）C_3～C_8シクロアルキル、および
３）ヘテロシクリル
（この場合、前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{10}は、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）$(C=O)_aO_b$ヘテロシクリル、
６）CO_2H、
７）ハロ、
８）CN、
９）OH、
１０）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
１１）$O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$、
１２）$S(O)_mR^a$、
１３）$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、
１４）オキソ、
１５）CHO、
１６）$(N=O)R^{12}R^{13}$、または
１７）$(C=O)_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）

から無関係に選択され；
R^{11}は、
1）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_1$～C$_{10}$）アルキル、
2）O$_r$（C$_1$～C$_3$）過フルオロアルキル、
3）オキソ、
4）OH、
5）ハロ、
6）CN、
7）（C$_2$～C$_{10}$）アルケニル、
8）（C$_2$～C$_{10}$）アルキニル、
9）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_3$～C$_6$）シクロアルキル、
10）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－アリール、
11）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
12）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－N（R^b）$_2$、
13）C（O）R^a、
14）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－CO$_2$$R^a$、
15）C（O）H、
16）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－CO$_2$H、
17）C（O）N（R^b）$_2$、
18）S（O）$_m$$R^a$、および
19）S（O）$_2$N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、R^b、OH、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、ハロゲン、CO$_2$H、CN、O（C＝O）C$_1$～C$_6$アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択された3個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
1）H、
2）（C＝O）O$_b$C$_1$～C$_{10}$アルキル、
3）（C＝O）O$_b$C$_3$～C$_8$シクロアルキル、
4）（C＝O）O$_b$アリール、
5）（C＝O）O$_b$ヘテロシクリル、
6）C$_1$～C$_{10}$アルキル、
7）アリール、
8）C$_2$～C$_{10}$アルケニル、
9）C$_2$～C$_{10}$アルキニル、
10）ヘテロシクリル、
11）C$_3$～C$_8$シクロアルキル、
12）SO$_2$$R^a$、および
13）（C＝O）N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された1、2または3個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が5～7であり、場合によってはN、OおよびSから選択された1または2個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された1、2または3個の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C$_1$～C$_6$）アルキル、（C$_3$～C$_6$）シクロアルキル、アリールまたはヘ

テロシクリルから無関係に選択され；
R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2R^a$から無関係に選択され；ならびに
R^cおよび$R^{c'}$は、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはN、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
の請求項４に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項７】
R^1が、
１）（C＝O）N$R^cR^{c'}$、
２）SO_2N$R^cR^{c'}$、および
３）SO_2C_1～C_{10}アルキル
（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2が、
１）アリール、および
２）ヘテロアリール
（この場合、前記アリールおよびヘテロアリールは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3が、
１）H、および
２）C_1～C_{10}アルキル、
（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^4およびR^8は、Hであり；
R^6が、
１）アリール、および
２）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^a、R^b、R^cおよび$R^{c'}$が、直ぐ上において定義されているとおりである、
請求項６に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項８】
R^2およびR^6が、R^{10}から選択された１または２個の置換基で場合によっては置換されている、フェニルまたはピリジルから無関係に選択され；ならびに
R^1、R^3、R^4およびR^8が、請求項７において定義されているとおりである、
請求項７に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項９】
R^2が、R^{10}から選択された１または２個の置換基で場合によっては置換されているフェニルであり；および

R^1、R^3、R^4、R^6およびR^8が、請求項７において定義されているとおりである、
請求項７に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項１０】
下記式Ｖ：
【化７】



（式中、
ａは、０または１であり；
ｂは、０または１であり；
ｍは、０、１または２であり；
ｒは、０または１であり；
ｓは、０または１であり；
R^1は、
１）（Ｃ＝Ｏ）C_1～C_{10}アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）アリール、
３）（Ｃ＝Ｏ）C_3～C_8シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）ヘテロシクリル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$NR^cR^{c'}$、
６）（Ｃ＝Ｓ）$NR^cR^{c'}$、
７）$SO_2NR^cR^{c'}$、
８）SO_2C_1～C_{10}アルキル、
９）SO_2－アリール、および
１０）SO_2－ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3は、
１）Ｈ、
２）C_1～C_{10}アルキル、および
３）C_1～C_6過フルオロアルキル
（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^4およびR^8は、Ｈであり、
R^{10}は、

1）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
2）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
3）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
4）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
5）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
6）ＣＯ$_{2}$Ｈ、
7）ハロ、
8）ＣＮ、
9）ＯＨ、
１０）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル、
１１）Ｏ$_{a}$（Ｃ＝Ｏ）$_{b}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１２）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、
１３）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ$^{10'}$は、ハロゲンであり；
Ｒ^{11}は、
1）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
2）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）過フルオロアルキル、
3）オキソ、
4）ＯＨ、
5）ハロ、
6）ＣＮ、
7）（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
8）（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
9）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１３）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１４）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１５）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１６）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１７）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１８）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
１９）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、
1）Ｈ、
2）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、

３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１２）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
Ｒ^{12}およびＲ^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから無関係に選択され；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}から無関係に選択され；
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、場合によってはＮ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて単環式または二環式複素環を形成し、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
の請求項５に記載の化合物。
【請求項１１】
４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（＋）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（－）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝モルホリン；

４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝モルホリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，４－ジフェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－（３－フルオロフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－（３－ブロモフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－（３－アミノフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－メチルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（エチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（プロピルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝エタナミン；
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン；
１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－１－イソブチリル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール；
１－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール；

１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
４－（２－フルオロ－５－イソシアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｌ－ピロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｄ－ピロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，３－チアゾリジン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソ酪酸メチル；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルチオ）プロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルスルホニル）プロピルアミン；
（２Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（チエン－２－イルメチル）エチルアミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；

（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロプロパンアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－メチル－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－２－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（４－ヨードベンジル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
４－｛（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロピル｝フェノール；
（３Ｓ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－フェニルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－３－イルメチル）エチルアミン；
１－［（２Ｓ）－アゼチジン－２－イルカルボニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタンアミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イルカルボニル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２－メチルアゼチジン－２－イル）カルボニル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタン酸メチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－｛［（２Ｓ，３Ｓ）－２－フェニルピロリジン－３－イル］カルボニル｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（５－フェニルピロリジ

ン－３－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－オール；
（２Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタン－２－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（メトキシメチル）－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ピロリジン－３－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（３－フェニルピロリジン－３－イル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジフルオロプロピルアミン；
（１Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（４Ｓ）－４－フェニル－Ｌ－プロリル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－｛２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンアミン；
２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン－４－アミン；
（１Ｓ，３Ｒ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｒ，４Ｓ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ，４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｒ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－フェニルピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エチルアミン；
（２Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－（メチルアミノ）－３－オキソプロパン－１－オール；
（３Ｒ，５Ｓ）－５－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピロリジン－３－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）エチルアミン；

（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，４－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル］－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（Ｎ～６～－ホルミル－Ｌ－リシル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ，３Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－（シクロヘキシルメチル）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（イソシアノメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロヘキサンアミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－３－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－シクロペンチル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－メチルプロリル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－シクロプロピル－２－オキソエタナミン

；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
１－シクロプロピル－３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；
（１Ｓ）－２－［（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－シクロプロピル－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；

（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［１－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルエタノイル］－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－イソロイシル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－ノルロイシル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（３－メチル－Ｌ－バリル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピロリジン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－５－オキソピロリジン－２－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カ

ルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－テトラヒドロフラン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ－（１－アリルピペリジン－４－イル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－［｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸アリル；
４－｛［｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］メチル｝ピペリジン－１－カルボン酸アリル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
Ｎ－ベンジル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－イソブチル－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（２－ピリジン－２－イルエチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（２－フェニルエチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－Ｎ－プロピル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；

（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－アミン；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－エチル－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－オール；
（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－オール；
（２Ｓ，３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソペンタン－２－オール；
１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソヘキサン－２－オール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－オール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－メチル－１－オキソペンタン－２－オール；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－オール；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－メチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝グリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチルアラニンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝グリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフル

オロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド，Ｎ－オキシド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチルアラニンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミドｎ－オキシド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセトアミド；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペリジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－（２－ヒドロキシエチル）グリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－イソプロピルグリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－エチルグリシンアミド；

Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペラジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－ピペリジン－４－イル尿素；
４－アミノ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペリジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ’－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－（３－モルホリン－４－イルプロピル）尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－［２－（ジメチルアミノ）エチル］尿素；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（イソプロピルアミノ）エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
（２Ｓ）－１－（２－アゼチジン－１－イル－２－オキソエチル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝ピペラジン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝－４－メチルピペラジン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルブタンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタノイル｝モルホリン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルアセトアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルプロパンアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルプロパンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ－Ｎ－ピペリジン－４－イルブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，２，２－トリメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；

（１Ｒ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジエチルアセトアミド；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－Ｎ－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）エタナミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）－２－オキソエタナミン；
１－［（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）アセチル］ピペリジン－４－オール；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－Ｎ－（２－アゼチジン－１－イル－２－オキソエチル）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－［２－（１，

１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－Ｎ－［２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－２－オキシエチル）－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－Ｎ－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）エタナミン；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸２－（ジメチルアミノ）エチル；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸１－メチルピペリジン－４－イル；
（２Ｓ）－４－シクロプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
２－モルホリン－４－イルエチルカルバミン酸１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
Ｎ－［（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－カルボニル］グリシン；
１－メチルピペリジン－４－イルカルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
メチル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
４－ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
（２Ｓ）－４－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル；
（２Ｓ）－４－（５－フルオロ－２－メチルピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（４－クロロ－５－メチルピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；

（２Ｓ）－４－（６－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－メチルピリジン－３－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－４－（１，３－チアゾール－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－４－（１，３－チアゾール－４－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－４－（１，２－チアゾール－５－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－Ｎ－メチル－β－アラニン；
Ｎ－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－Ｎ－メチル－β－アラニン酸メチル；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン－４－イウム；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－スルホンアミド；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（モルホリン－４－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（メチルスルホニル）アセチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（フェニルスルホニル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－シクロプロピル－２－ヒドロキシエタノイル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－｛（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチルブタノイル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－

Ｎ－メチル－Ｎ－テトラヒドロフラン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（１－ピペリジン－１－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－４－イル］－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
トリフルオロ酢酸４－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］ピペリジニウム；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
３－｛４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
モルホリン－４－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（イソオキサゾール－５－イルメチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
ジメチルアミノカルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
ピペリジン－１－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－｛［５－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－

１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－５－オキソピロリジン－２－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（１－イソオキサゾール－３－イルエチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，４－ジオキソラン－２－イルメチル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エタンスルホン酸；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸３－ヒドロキシプロピル；
｛（１Ｓ）－１－イソプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝カルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝カルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－

２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸４－ヒドロキシブチル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ペンタン－３－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタン－２－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチルブタン－２－オン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンスルホンアミド；
３－｛（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）プロピル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド；
４－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝－４－（メチルスルホニル）ピペラジン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝ピペリジン－４－オール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
４－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）モルホリン；
２－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）－４－メチルピペラジン；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）ピペラジン；

２－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－Ｎ－ピペリジン－４－イルアセトアミド；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）ピペリジン－４－アミン；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロパン－１－アミン；
N^3－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－N^1，N^1－ジメチル－β－アラニンアミド；および
（（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピル）（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）アミン
から選択される化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項１２】
（－）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；および
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド
から選択される、請求項１１に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項１３】
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキ

サミド；および
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール
から選択される、請求項１１に記載の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体。
【請求項１４】
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（メチルスルホニル）アセチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（フェニルスルホニル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－シクロプロピル－２－ヒドロキシエタノイル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－｛（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチルブタノイル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－テトラヒドロフラン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（ピペリジン－１－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－４－イル］－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
トリフルオロ酢酸４－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］ピペリジニウム；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
３－｛４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
モルホリン－４－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；

４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（イソオキサゾール－５－イルメチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
ジメチルアミノカルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
ピペリジン－１－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－｛［５－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－５－オキソピロリジン－２－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（１－イソオキサゾール－３－イルエチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，４－ジオキサン－２－イルメチル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－

１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エタンスルホン酸；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸３－ヒドロキシプロピル；
｛（１Ｓ）－１－イソプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝カルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝カルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸４－ヒドロキシブチル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ペンタン－３－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタン－２－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチルブタン－２－オン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンスルホンアミド；
３－｛（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）プロピル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド；
４－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５

－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝－４－（メチルスルホニル）ピペラジン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝ピペリジン－４－オール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
４－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）モルホリン；
２－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）－４－メチルピペラジン；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）ピペラジン；
２－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－Ｎ－ピペリジン－４－イルアセトアミド；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）ピペリジン－４－アミン；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロパン－１－アミン；
N^3－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－N^1，N^1－ジメチル－β－アラニンアミド；および
（（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピル）（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）アミン
である化合物またはその医薬適合性の塩。
【請求項１５】
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；

４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｌ－プロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｄ－プロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，３－チアゾリジン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソ酪酸メチル；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルチオ）プロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルスルホニル）プロピルアミン；
（２Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（チエン－２－イルメチル）エチルアミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロプロパンアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－メチル－２－オキソエチルアミン；

（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－２－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（４－ヨードベンジル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
４－｛（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロピル｝フェノール；
（３Ｓ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－フェニルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－３－イルメチル）エチルアミン；
１－［（２Ｓ）－アゼチジン－２－イルカルボニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタンアミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２－メチルアゼチジン－２－イル）カルボニル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタン酸メチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－｛［（２Ｓ，３Ｓ）－２－フェニルピロリジン－３－イル］カルボニル｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（５－フェニルピロリジン－３－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－オール；
（２Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタン－２－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（メトキシメチル）－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ピロリジン－３－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（３－フェニルピロリジン－３－イル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジフルオロプロピルアミン；
（１Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（４Ｓ）－４－フェニル－Ｌ－ピロリル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－｛２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンアミン；
２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン－４－アミン；
（１Ｓ，３Ｒ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｒ，４Ｓ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ，４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｒ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－フェニルピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エチルアミン；
（２Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－（メチルアミノ）－３－オキソプロパン－１－オール；
（３Ｒ，５Ｓ）－５－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピロリジン－３－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，４－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル］－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（Ｎ～６～－ホルミル－Ｌ－リシル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ，３Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５

－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－（シクロヘキシルメチル）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（イソシアノメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロヘキサンアミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－３－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－シクロペンチル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－メチルプロリル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－シクロプロピル－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－シクロプロピル－３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バ

リル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［１－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルエタノイル］－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－イソロイシル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピロリジン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ－（１－アリルピペリジン－４－イル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（２－ピリジン－２－イルエチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－アミン；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オ

キソエチル｝－Ｎ－２－メチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝グリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチルアラニンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－イソプロピルグリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペラジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－ピペリジン－４－イル尿素；
４－アミノ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペリジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ’－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－（３－モルホリン－４－イルプロピル）尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－［２－（ジメチルアミノ）エチル］尿素；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（イソプロピルアミノ）エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフ

ェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
（２Ｓ）－１－（２－アゼチジン－１－イル－２－オキソエチル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝ピペラジン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝－４－メチルピペラジン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルブタンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタノイル｝モルホリン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルアセトアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルプロパンアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルプロパンアミド；
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オ

キソ－Ｎ－ピペリジン－４－イルブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，２，２－トリメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（１Ｒ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
１－メチルピペリジン－４－イルカルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
メチル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル－４－ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－メチルピリジン－３－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン－４－イウム；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル－４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
３－｛４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル

－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－２－オキソエチル］－Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－｛［５－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタン－２－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチルブタン－２－オン；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド；
４－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝－４－（メチルスルホニル）ピペラジン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝ピペリジン－４－オール；および
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル
から選択される化合物のＴＦＡ塩である、請求項１２に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、有糸分裂キネシン（詳細には、有糸分裂キネシンＫＳＰ）の阻害剤であり、細胞増殖性疾患、例えば、癌、過形成、最狭窄、心臓肥大症、免疫疾患および炎症の治療に有用であるジヒドロピロール誘導体に関する。

【背景技術】
【０００２】
癌を治療するために使用される治療薬には、タキサン類およびビンカアルカロイド類がある。タキサン類およびビンカアルカロイド類は、様々な細胞構造内に存在する微小管に作用する。微小管は、有糸分裂紡錘体の主構成要素である。有糸分裂紡錘体は、細胞分裂により生じた二つの娘細胞各々へのゲノム複製コピーの分配の要因である。これらの薬物での有糸分裂紡錘体の破壊により、癌細胞分裂の抑制および癌細胞死の誘発が生じると推測される。しかし、微小管は、神経プロセスにおける細胞内輸送路を含む他のタイプの細胞構造を形成する。これらの薬剤は、有糸分裂紡錘体を特異的に標的とするわけではないため、副作用があり、その有用性が制限される。
【０００３】
癌を治療するために使用される薬剤の投与に付随する副作用を低減することができたなら実現されるであろう治療恩恵のため、これらの薬剤の特異性の改善に多大なる関心が集まっている。伝統的に、癌治療における劇的な改善には、新規メカニズムにより作用する治療薬の特定が付きものである。この例には、タキサン類ばかりでなく、カンプトテシン類のトポイソメラーゼＩ阻害剤も挙げられる。これら両方の背景から、有糸分裂キネシンは、新規抗癌剤の魅力的なターゲットである。
【０００４】
有糸分裂キネシンは、有糸分裂紡錘体の組み立ておよび機能に不可欠な酵素であるが、神経プロセスなどにおいては、通常、他の微小管組織の一部ではない。有糸分裂キネシンは、有糸分裂のすべての相を通じて本質的な役割を果たす。これらの酵素は、ＡＴＰの加水分解によって放出されるエネルギーを、微小管に沿った細胞カーゴの指向性移動を駆動させる物理的な力に変換する「分子モーター」である。このタスクに充分な触媒ドメインは、アミノ酸約３４０の小さな構造である。有糸分裂の間、キネシンは、微小管を組織化して、有糸分裂紡錘体である双極性構造を形成する。キネシンは、紡錘体微小管に沿った染色体の移動、ならびに有糸分裂の特定の相に結びついた有糸分裂紡錘体の構造変化を媒介する。有糸分裂キネシンの機能を実験的に混乱させることにより、有糸分裂紡錘体の奇形または機能障害が引き起こされ、多くの場合、それによって細胞周期停止および細胞死が生じる。
【０００５】
確認されている有糸分裂キネシンには、ＫＳＰがある。ＫＳＰは、逆行性ホモ二量体から成る双極性ホモ四量体を構成するプラス端指向性微小管モーターの進化保存キネシンのサブファミリーに属する。有糸分裂の間、ＫＳＰは、有糸分裂紡錘体の微小管と会合する。ＫＳＰに対する抗体のヒト細胞へのマイクロインジェクションにより、前中期の間の紡錘体極分離が防止され、その結果、単極性紡錘体が生じ、有糸分裂の停止および細胞自己死の誘発が起こる。他の（ヒト以外の）生物では、ＫＳＰおよび関連キネシンは、逆行性微小管を束ね、それらを互いに滑走させて、紡錘体の二つの極を分離させる。ＫＳＰは、後期Ｂ紡錘体の伸長およびその紡錘体極における微小管の集束も媒介する。
【０００６】
ヒトＫＳＰ（ＨｓＥｇ５とも呼ばれる）は、［Ｂｌａｎｇｙら，Ｃｅｌｌ，８３，１１５９－６９（１９９５）；Ｗｈｉｔｅｈｅａｄら，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ.，３９：１６３５－４２（１９９６）；Ｇａｌｇｉｏら，Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ.，１３５：３３９－４１４（１９９６）；Ｂｌａｎｇｙら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ.，２７２：１９４１８－２４（１９９７）；Ｂｌａｎｇｙら，Ｃｅｌｌ Ｍｏｔｉｌ Ｃｙｔｏｓｋｅｌｅｔｏｎ，４０１：１７４－８２（１９９８）；Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ ａｎｄ Ｒａｔｔｎｅｒ，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｓｃｉ.，１１１：２２５１－６１（１９９８）；Ｋａｉｓｅｒら，ＪＢＣ ２７４：１８９２５－３１（１９９９）；ゲンバンクアクセッション番号：Ｘ８５１３７、ＮＭ００４５２３およびＵ３７４２６］に記載されており、ＫＳＰ遺伝子のフラグメント（ＴＲＩＰ５）は、［Ｌｅｅら，Ｍｏｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ.，９：２４３－５４（１９９５）；ゲンバンクアクセッション番号Ｌ４０３７２］記載さ

れている。アフリカツメガエルＫＳＰ同族体（Ｅｇ５）ならびにショウジョウバエＫ－ＬＰ６１　Ｆ／ＫＲＰ　１３０が、報告されている。

【０００７】

近ごろ、一定のキナゾリノンは、ＫＳＰ阻害剤であると記載された（ＰＣＴ公開、国際公開公報第０１／３０７６８号、２００１年５月３日）。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

有糸分裂キネシンは、新規有糸分裂化学療法薬の発見および開発の魅力的なターゲットである。従って、本発明の一つの目的は、ＫＳＰ、有糸分裂キネシンの阻害に有用な化合物、方法および組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

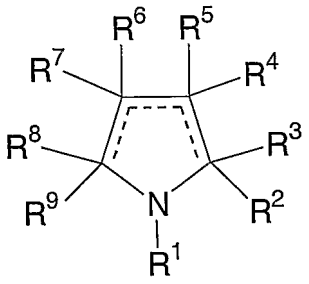
【０００９】

（発明の要約）

本発明は、細胞増殖性疾患の治療に、ＫＳＰキネシン活性に関連した疾患の治療に、およびＫＳＰキネシンの阻害に有用なジヒドロピロール誘導体に関する。本発明の化合物は、下記式Ｉ：

【００１０】

【化８】



Ｉ

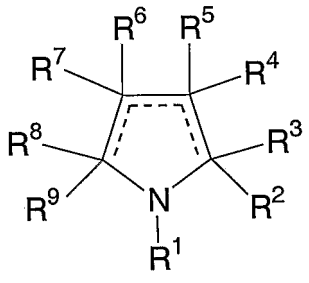
によって説明することができる。

（発明の詳細な説明）

本発明の化合物は、有糸分裂キネシンの阻害に有用であり、下記式Ｉ：

【００１１】

【化９】



Ｉ

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｎは、０または１であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；
ｕは、２、３、４または５であり；
破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；
R^1は、
１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_1～C_{10}アルキル、
２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）アリール、
３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_2～C_{10}アルケニル、
４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_3～C_8シクロアルキル、
６）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）ヘテロシクリル、
７）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）$NR^cR^{c'}$、
８）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$、
９）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_1$～$C_{10}$アルキル、
１０）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルケニル、
１１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルキニル、
１２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－アリール、
１３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－ヘテロシクリル、
１４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
１５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$Ｐ（＝Ｏ）$R^dR^{d'}$、
１６）アリール、
１７）ヘテロシクリル、および
１８）C_1～C_{10}アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2およびR^6は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^3、R^4、R^5、R^7、R^8およびR^9は、
１）Ｈ、
２）C_1～C_{10}アルキル、
３）アリール、
４）C_2～C_{10}アルケニル、
５）C_2～C_{10}アルキニル、
７）C_1～C_6過フルオロアルキル、
８）C_1～C_6アラルキル、
９）C_3～C_8シクロアルキル、および
１０）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
同じ炭素原子に結合しているR^4およびR^5またはR^8およびR^9は、協力して、－（

$CH_2)_u$－（この式中、炭素原子の一つは、O、S（O）$_m$、－N（R^a）C（O）－、－N（R^b）－および－N（COR^a）－から選択された部分により場合によっては置換されている）を形成しており；

R^{10}は、

1）（C＝O）$_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
2）（C＝O）$_aO_b$アリール、
3）C_2～C_{10}アルケニル、
4）C_2～C_{10}アルキニル、
5）（C＝O）$_aO_b$ヘテロシクリル、
6）CO_2H、
7）ハロ、
8）CN、
9）OH、
10）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
11）O_a（C＝O）$_bNR^{12}R^{13}$、
12）S（O）$_mR^a$、
13）S（O）$_2NR^{12}R^{13}$、
14）オキソ、
15）CHO、
16）（N＝O）$R^{12}R^{13}$、または
17）（C＝O）$_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル

（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された1個以上の置換基で場合によっては置換されている）

から無関係に選択され；

R^{11}は、

1）（C＝O）$_rO_s$（C_1～C_{10}）アルキル、
2）O_r（C_1～C_3）過フルオロアルキル、
3）（C_0～C_6）アルキレン－S（O）$_mR^a$、
4）オキソ、
5）OH、
6）ハロ、
7）CN、
8）（C＝O）$_rO_s$（C_2～C_{10}）アルケニル、
9）（C＝O）$_rO_s$（C_2～C_{10}）アルキニル、
10）（C＝O）$_rO_s$（C_3～C_6）シクロアルキル、
11）（C＝O）$_rO_s$（C_0～C_6）アルキレン－アリール、
12）（C＝O）$_rO_s$（C_0～C_6）アルキレン－ヘテロシクリル、
13）（C＝O）$_rO_s$（C_0～C_6）アルキレン－N（R^b）$_2$、
14）C（O）R^a、
15）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
16）C（O）H、
17）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
18）C（O）N（R^b）$_2$、
19）S（O）$_mR^a$、および
20）S（O）$_2N$（R^b）$_2$

（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択された3個以下の置換基で場合によっては置換されている）

から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）$O_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）$O_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）O_bアリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）O_bヘテロシクリル、
６）C_1～C_{10}アルキル、
７）アリール、
８）C_2～C_{10}アルケニル、
９）C_2～C_{10}アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）C_3～C_8シクロアルキル、
１２）SO_2R^a、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が３～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されており；
R^{14}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_a$$O_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_a$$O_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_a$$O_b$ヘテロシクリル、
６）CO_2H、
７）ハロ、
８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）$O_b$$C_1$～$C_6$過フルオロアルキル、
１１）O_a（Ｃ＝Ｏ）$_b$$NR^{12}R^{13}$、
１２）Ｓ（Ｏ）$_m$$R^a$、
１３）Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^{12}R^{13}$、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）$R^{12}R^{13}$、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_a$$O_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル（これらは、R^{14}から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている）であり；
R^bは、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シ

クロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^a（これらは、Ｒ^{14}から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている）であり；

Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$は、Ｈ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）シクロアルキル（これらは、Ｒ^{10}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）から無関係に選択されるか、

Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が３～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

Ｒ^{d}およびＲ$^{d'}$は、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシおよびＮＲ$^b{}_2$から無関係に選択されるか、

Ｒ^{d}およびＲ$^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、ＮＲ^e、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて場合によっては含有する単環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

Ｒ^{e}は、Ｈおよび（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルから選択され；ならびに

Ｘは、Ｏ、ＮＲ^{e}およびＳから選択される）

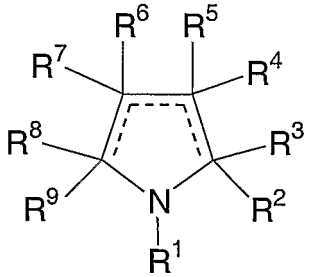
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００１２】

第二の実施態様において、本発明の化合物は、下記式Ｉ：

【００１３】

【化１０】



Ｉ

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｎは、０または１であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；

ｕは、２、３、４または５であり；

破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；

Ｒ^{1}は、

１）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、

２）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）アリール、

３）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

４）（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

５）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
６）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）ヘテロシクリル、
７）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$（Ｃ＝Ｘ）ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、
８）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、
９）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
１０）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
１１）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１２）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－アリール、
１３）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－ヘテロシクリル、
１４）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$ＳＯ$_{2}$－Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１５）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）$_{n}$Ｐ（＝Ｏ）Ｒ^{d}Ｒ$^{d'}$、
１６）アリール、
１７）ヘテロシクリル、および
１８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{2}およびＲ^{6}は、
１）アリール、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アラルキル、
３）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、
１）Ｈ、
２）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）アリール、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
５）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
７）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$過フルオロアルキル、
８）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アラルキル、
９）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、および
１０）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
同じ炭素原子に結合しているＲ^{4}およびＲ^{5}またはＲ^{8}およびＲ^{9}は、協力して、－（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－（この式中、炭素原子の一つは、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{m}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－および－Ｎ（ＣＯＲ^{a}）－から選択された部分により場合によっては置換されている）を形成しており；
Ｒ^{10}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$アリール、
３）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
４）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_{a}$Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、

６）CO_2H、
７）ハロ、
８）CN、
９）OH、
１０）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
１１）O_a（C＝O）$_b$$NR^{12}R^{13}$、
１２）S（O）$_m$$R^a$、
１３）S（O）$_2$$NR^{12}R^{13}$、
１４）オキソ、
１５）CHO、
１６）（N＝O）$R^{12}R^{13}$、または
１７）（C＝O）$_a$$O_bC_3$～$C_8$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{11}は、
１）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_1$～$C_{10}$）アルキル、
２）O_r（C_1～C_3）過フルオロアルキル、
３）（C_0～C_6）アルキレン－S（O）$_m$$R^a$、
４）オキソ、
５）OH、
６）ハロ、
７）CN、
８）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_2$～$C_{10}$）アルケニル、
９）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_2$～$C_{10}$）アルキニル、
１０）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_3$～$C_6$）シクロアルキル、
１１）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－アリール、
１２）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１３）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－N（$R^b$）$_2$、
１４）C（O）R^a、
１５）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
１６）C（O）H、
１７）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
１８）C（O）N（R^b）$_2$、
１９）S（O）$_m$$R^a$、および
２０）S（O）$_2$N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
１）H、
２）（C＝O）O_bC_1～C_{10}アルキル、
３）（C＝O）O_bC_3～C_8シクロアルキル、
４）（C＝O）O_bアリール、
５）（C＝O）O_bヘテロシクリル、
６）C_1～C_{10}アルキル、
７）アリール、

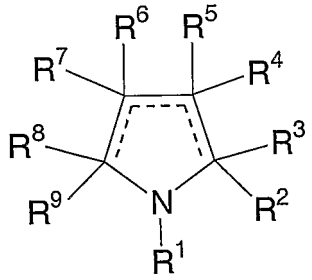
８）C_2～C_{10}アルケニル、
９）C_2～C_{10}アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）C_3～C_8シクロアルキル、
１２）SO_2R^a、および
１３）（C＝O）$N(R^b)_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；
R^bは、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたは$S(O)_2R^a$であり；
R^cおよび$R^{c'}$は、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキル（これらは、R^{10}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）から無関係に選択されるか、
R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよびNR^b_2から無関係に選択されるか、
R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、NR^e、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて場合によっては含有する単環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^eは、Ｈおよび（C_1～C_6）アルキルから選択され；ならびに
Ｘは、Ｏ、NR^eおよびＳから選択される）
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００１４】

本発明のもう一つの実施態様において、本化合物は、下記式Ｉ：

【００１５】

【化１１】



Ｉ

（式中、
ａは、０または１であり；
ｂは、０または１であり；
ｍは、０、１または２であり；
ｎは、０または１であり；
ｒは、０または１であり；
ｓは、０または１であり；
ｕは、２、３、４または５であり；
破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；
R^1は、
１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_1～C_{10}アルキル、
２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）アリール、
３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_2～C_{10}アルケニル、
４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）C_3～C_8シクロアルキル、
６）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）ヘテロシクリル、
７）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｘ）$NR^cR^{c'}$、
８）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$、
９）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_1$～$C_{10}$アルキル、
１０）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルケニル、
１１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_2$～$C_{10}$アルキニル、
１２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－アリール、
１３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－ヘテロシクリル、
１４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
１５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$Ｐ（＝Ｏ）$R^dR^{d'}$、
１６）アリール、
１７）ヘテロシクリル、および
１８）C_1～C_{10}アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2およびR^6は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選

択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^3、R^4、R^5、R^7、R^8およびR^9は、
１）Ｈ、
２）C_1～C_{10}アルキル、
３）アリール、
４）C_2～C_{10}アルケニル、
５）C_2～C_{10}アルキニル、
７）C_1～C_6過フルオロアルキル、
８）C_1～C_6アラルキル、
９）C_3～C_8シクロアルキル、および
１０）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
同じ炭素原子に結合しているR^4およびR^5またはR^8およびR^9は、協力して、－（CH_2）$_u$－（この式中、炭素原子の一つは、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_m$、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（R^b）－および－Ｎ（ＣＯR^a）－から選択された部分により場合によっては置換されている）を形成しており；
R^{10}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$ヘテロシクリル、
６）CO_2H、
７）ハロ、
８）ＣＮ、
９）ＯＨ、
１０）Ｏ$_b$$C_1$～$C_6$過フルオロアルキル、
１１）Ｏ$_a$（Ｃ＝Ｏ）$_b$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１２）Ｓ（Ｏ）$_m$$R^a$、
１３）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、
１４）オキソ、
１５）ＣＨＯ、
１６）（Ｎ＝Ｏ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}、または
１７）（Ｃ＝Ｏ）$_a$Ｏ$_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{11}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（C_1～C_{10}）アルキル、
２）Ｏ$_r$（C_1～C_3）過フルオロアルキル、
３）（C_0～C_6）アルキレン－Ｓ（Ｏ）$_m$$R^a$、
４）オキソ、
５）ＯＨ、
６）ハロ、
７）ＣＮ、

８）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１３）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１４）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１５）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１６）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１７）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１８）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１９）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
２０）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１２）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
Ｒ^{12}およびＲ^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されており；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}であり；
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素

に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよび$NR^b{}_2$から無関係に選択されるか、

R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、NR^e、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて場合によっては含有する単環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

R^eは、Ｈおよび（C_1～C_6）アルキルから選択され；ならびに

Ｘは、Ｏ、NR^eおよびＳから選択される）

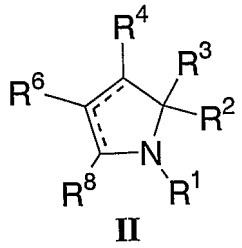
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００１６】

本発明のさらなる実施態様は、下記式ＩＩ：

【００１７】

【化１２】



II

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｎは、０または１であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；

破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；

R^1は、

１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）C_1～C_{10}アルキル、

２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）アリール、

３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）C_2～C_{10}アルケニル、

４）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）C_2～C_{10}アルキニル、

５）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）C_3～C_8シクロアルキル、

６）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）ヘテロシクリル、

７）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$（Ｃ＝Ｏ）$NR^cR^{c'}$、

８）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2NR^cR^{c'}$、

９）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2C_1$～$C_{10}$アルキル、

１０）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－アリール、

１１）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－ヘテロシクリル、

１２）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$$SO_2$－$C_3$～$C_8$シクロアルキル、

１３）（C_1～C_6－アルキレン）$_n$Ｐ（＝Ｏ）$R^dR^{d'}$、

１４）アリール、

１５）ヘテロシクリル、および

１６）C_1～C_{10}アルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2およびR^6は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^3、R^4およびR^8は、
１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、
３）アリール、
４）C_2～C_{10}アルケニル、
５）C_2～C_{10}アルキニル、
７）C_1～C_6過フルオロアルキル、
８）C_1～C_6アラルキル、
９）C_3～C_8シクロアルキル、および
１０）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{10}は、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）$(C=O)_aO_b$ヘテロシクリル、
６）CO_2H、
７）ハロ、
８）CN、
９）OH、
１０）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
１１）$O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$、
１２）$S(O)_mR^a$、
１３）$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、
１４）オキソ、
１５）CHO、
１６）$(N=O)R^{12}R^{13}$、または
１７）$(C=O)_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{11}は、

１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_{r}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）過フルオロアルキル、
３）オキソ、
４）ＯＨ、
５）ハロ、
６）ＣＮ、
７）（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
８）（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－アリール、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_{r}$Ｏ$_{s}$（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１３）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、
１４）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}、
１５）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１６）（Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{6}$）アルキレン－ＣＯ$_{2}$Ｈ、
１７）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、
１８）Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{a}、および
１９）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{b}、ＯＨ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソおよびＮ（Ｒ^{b}）$_{2}$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{12}およびＲ^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_{b}$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
１２）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
Ｒ^{12}およびＲ^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
Ｒ^{a}は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；
Ｒ^{b}は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シ

クロアルキル、（Ｃ＝Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}であり；

Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$は、Ｈ、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキルから無関係に選択されるか；

Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

Ｒ^{d}およびＲ$^{d'}$は、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシおよびＮＲ$^{b}_{2}$から無関係に選択されるか、

Ｒ^{d}およびＲ$^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、ＮＲ^{e}、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて場合によっては含有する単環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；ならびに

Ｒ^{e}は、Ｈおよび（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルから選択さる）

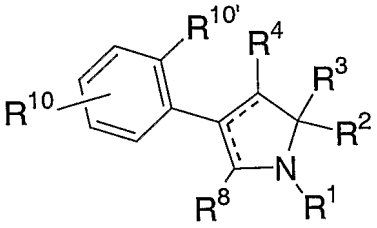
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００１８】

本発明のさらなる実施態様は、下記式ＩＩＩ：

【００１９】

【化１３】



III

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；

破線は、任意の二重結合を表すが、但し、その環に一つの、一つだけの二重結合が存在することを条件とし；

Ｒ^{1}は、

１）（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、

２）（Ｃ＝Ｏ）アリール、

３）（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル、

４）（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

５）（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

６）（Ｃ＝Ｏ）ヘテロシクリル、

７）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、

８）ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、

９）ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、

１０）ＳＯ$_{2}$－アリール、

１１）SO_2－ヘテロシクリル、
１２）SO_2－C_3～C_8シクロアルキル、および
１３）P（＝O）$R^dR^{d'}$
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3、R^4およびR^8は、
１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、
３）アリール、
４）C_2～C_{10}アルケニル、
５）C_2～C_{10}アルキニル、
７）C_1～C_6過フルオロアルキル、
８）C_1～C_6アラルキル、
９）C_3～C_8シクロアルキル、および
１０）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{10}は、
１）（C＝O）$_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）（C＝O）$_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）（C＝O）$_aO_b$ヘテロシクリル、
６）CO_2H、
７）ハロ、
８）CN、
９）OH、
１０）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
１１）O_a（C＝O）$_bNR^{12}R^{13}$、
１２）S（O）$_mR^a$、
１３）S（O）$_2NR^{12}R^{13}$、
１４）オキソ、
１５）CHO、
１６）（N＝O）$R^{12}R^{13}$、または
１７）（C＝O）$_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）

から無関係に選択され；
$R^{10'}$は、ハロゲンであり；
R^{11}は、
１）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$）アルキル、
２）Ｏ$_r$（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）過フルオロアルキル、
３）オキソ、
４）ＯＨ、
５）ハロ、
６）ＣＮ、
７）（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルケニル、
８）（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$）アルキニル、
９）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）シクロアルキル、
１０）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－アリール、
１１）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
１２）（Ｃ＝Ｏ）$_r$Ｏ$_s$（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－Ｎ（R^b）$_2$、
１３）Ｃ（Ｏ）R^a、
１４）（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－ＣＯ$_2$$R^a$、
１５）Ｃ（Ｏ）Ｈ、
１６）（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－ＣＯ$_2$Ｈ、および
１７）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$、
１８）Ｓ（Ｏ）$_m$$R^a$、および
１９）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、R^b、ＯＨ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルコキシ、ハロゲン、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＮ、Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソおよびＮ（R^b）$_2$から選択された３個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
１）Ｈ、
２）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
３）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$アリール、
５）（Ｃ＝Ｏ）Ｏ$_b$ヘテロシクリル、
６）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
７）アリール、
８）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、
９）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
１２）ＳＯ$_2$$R^a$、および
１３）（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであり；

R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたはS（O）$_2R^a$であり；

R^cおよび$R^{c'}$は、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキルから無関係に選択されるか、

R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、N、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；

R^dおよび$R^{d'}$は、（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシおよびNR^b_2から無関係に選択されるか、

R^dおよび$R^{d'}$をそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、NR^e、OおよびSから選択された１または２個の追加のヘテロ原子をリンに加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；ならびに

R^eは、Hおよび（C_1～C_6）アルキルから選択される）

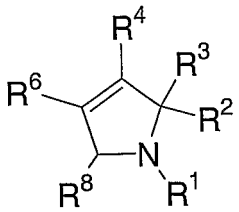
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００２０】

本発明のさらなる実施態様は、下記式ＩＶ：

【００２１】

【化１４】



IV

（式中、

ａは、０または１であり；

ｂは、０または１であり；

ｍは、０、１または２であり；

ｒは、０または１であり；

ｓは、０または１であり；

R^1は、

１）（C＝O）C_1～C_{10}アルキル、

２）（C＝O）アリール、

３）（C＝O）C_3～C_8シクロアルキル、

４）（C＝O）ヘテロシクリル、

５）（C＝O）$NR^cR^{c'}$、

６）（C＝S）$NR^cR^{c'}$、

７）$SO_2NR^cR^{c'}$、

８）SO_2C_1～C_{10}アルキル、

９）SO_2－アリール、および

１０）SO_2－ヘテロシクリル、

（この場合、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3、R^4およびR^8は、
１）H、
２）C_1～C_{10}アルキル、および
３）C_1～C_6過フルオロアルキル、
（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^6は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（この場合、前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{10}は、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、
５）$(C=O)_aO_b$ヘテロシクリル、
６）CO_2H、
７）ハロ、
８）CN、
９）OH、
１０）O_bC_1～C_6過フルオロアルキル、
１１）$O_a(C=O)_bNR^{12}R^{13}$、
１２）$S(O)_mR^a$、
１３）$S(O)_2NR^{12}R^{13}$、
１４）オキソ、
１５）CHO、
１６）$(N=O)R^{12}R^{13}$、または
１７）$(C=O)_aO_bC_3$～C_8シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{11}は、
１）$(C=O)_rO_s(C_1$～$C_{10})$アルキル、

2）O_r（C_1～C_3）過フルオロアルキル、
3）オキソ、
4）OH、
5）ハロ、
6）CN、
7）（C_2～C_{10}）アルケニル、
8）（C_2～C_{10}）アルキニル、
9）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_3$～$C_6$）シクロアルキル、
10）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－アリール、
11）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
12）（C＝O）$_r$$O_s$（$C_0$～$C_6$）アルキレン－N（$R^b$）$_2$、
13）C（O）R^a、
14）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2R^a、
15）C（O）H、
16）（C_0～C_6）アルキレン－CO_2H、
17）C（O）N（R^b）$_2$、
18）S（O）$_m$$R^a$、および
19）S（O）$_2$N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、R^b、OH、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロゲン、CO_2H、CN、O（C＝O）C_1～C_6アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択された3個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
1）H、
2）（C＝O）$O_b$$C_1$～$C_{10}$アルキル、
3）（C＝O）$O_b$$C_3$～$C_8$シクロアルキル、
4）（C＝O）O_bアリール、
5）（C＝O）O_bヘテロシクリル、
6）C_1～C_{10}アルキル、
7）アリール、
8）C_2～C_{10}アルケニル、
9）C_2～C_{10}アルキニル、
10）ヘテロシクリル、
11）C_3～C_8シクロアルキル、
12）SO_2R^a、および
13）（C＝O）N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された1、2または3個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が5～7であり、N、OおよびSから選択された1または2個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された1、2または3個の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから無関係に選択され；
R^bは、H、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたは

Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{a}から無関係に選択され；ならびに
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$は、Ｈ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、Ｒ^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００２２】

もう一つの実施態様は、
Ｒ^{1}が、
１）（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、
２）ＳＯ$_2$ＮＲ^{c}Ｒ$^{c'}$、および
３）ＳＯ$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル
（この場合、前記アルキルは、Ｒ^{10}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^{2}が、
１）アリール、および
２）ヘテロアリール
（この場合、前記アリールおよびヘテロアリールは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
Ｒ^3、Ｒ^{4}およびＲ^{8}が、
１）Ｈ、および
２）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
（この場合、前記アルキルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
Ｒ^{6}が、
１）アリール、および
２）ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、Ｒ^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；ならびに
Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^{c}およびＲ$^{c'}$が、直ぐ上に記載したとおりである、
直ぐ上に記載した式ＩＶの化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

【００２３】

上記式ＩＶの化合物のもう一つの実施態様において、Ｒ^{2}およびＲ^{6}は、Ｒ^{10}から無関係に選択された１または２個の置換基で場合によっては置換されている、フェニルまたはピリジルから無関係に選択される。

【００２４】

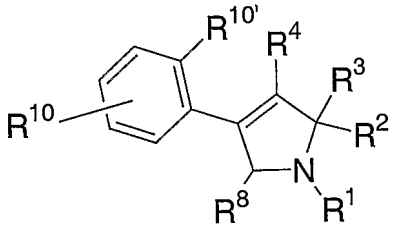
もう一つの実施態様は、Ｒ^{2}が、Ｒ^{10}から無関係に選択された１または２個の置換基で場合によっては置換されているフェニルである、直ぐ上に記載した式ＩＶの化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

【００２５】

本発明のさらなる実施態様は、下記式Ｖ：

【００２６】

【化１５】



V

（式中、
ａは、０または１であり；
ｂは、０または１であり；
ｍは、０、１または２であり；
ｒは、０または１であり；
ｓは、０または１であり；
R^1は、
１）（Ｃ＝Ｏ）C_1～C_{10}アルキル、
２）（Ｃ＝Ｏ）アリール、
３）（Ｃ＝Ｏ）C_3～C_8シクロアルキル、
４）（Ｃ＝Ｏ）ヘテロシクリル、
５）（Ｃ＝Ｏ）$NR^cR^{c'}$、
６）（Ｃ＝Ｓ）$NR^cR^{c'}$、
７）$SO_2NR^cR^{c'}$、
８）SO_2C_1～C_{10}アルキル、
９）SO_2－アリール、および
１０）SO_2－ヘテロシクリル
（この場合、前記アルキル、アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^2は、
１）アリール、
２）C_1～C_6アラルキル、
３）C_3～C_8シクロアルキル、および
４）ヘテロシクリル
（前記アリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^3、R^4およびR^8は、
１）Ｈ、
２）C_1～C_{10}アルキル、および
３）C_1～C_6過フルオロアルキル
（この場合、前記アルキルは、R^{10}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R^{10}は、
１）$(C=O)_aO_bC_1$～C_{10}アルキル、
２）$(C=O)_aO_b$アリール、
３）C_2～C_{10}アルケニル、
４）C_2～C_{10}アルキニル、

5）（C＝O）$_a$O$_b$ヘテロシクリル、
6）CO$_2$H、
7）ハロ、
8）CN、
9）OH、
10）O$_b$C$_1$～C$_6$過フルオロアルキル、
11）O$_a$（C＝O）$_b$NR^{12}R^{13}、
12）S（O）$_m$R^a、
13）S（O）$_2$NR^{12}R^{13}、
14）オキソ、
15）CHO、
16）（N＝O）R^{12}R^{13}、または
17）（C＝O）$_a$O$_b$C$_3$～C$_8$シクロアルキル
（この場合、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R^{11}から選択された1、2または3個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択され；
R$^{10'}$は、ハロゲンであり；
R^{11}は、
1）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_1$～C$_{10}$）アルキル、
2）O$_r$（C$_1$～C$_3$）過フルオロアルキル、
3）オキソ、
4）OH、
5）ハロ、
6）CN、
7）（C$_2$～C$_{10}$）アルケニル、
8）（C$_2$～C$_{10}$）アルキニル、
9）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_3$～C$_6$）シクロアルキル、
10）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－アリール、
11）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－ヘテロシクリル、
12）（C＝O）$_r$O$_s$（C$_0$～C$_6$）アルキレン－N（R^b）$_2$、
13）C（O）R^a、
14）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－CO$_2$R^a、
15）C（O）H、
16）（C$_0$～C$_6$）アルキレン－CO$_2$H、
17）C（O）N（R^b）$_2$、
18）S（O）$_m$R^a、および
19）S（O）$_2$N（R^b）$_2$
（この場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、R^b、OH、（C$_1$～C$_6$）アルコキシ、ハロゲン、CO$_2$H、CN、O（C＝O）C$_1$～C$_6$アルキル、オキソおよびN（R^b）$_2$から選択された3個以下の置換基で場合によっては置換されている）
から選択され；
R^{12}およびR^{13}は、
1）H、
2）（C＝O）O$_b$C$_1$～C$_{10}$アルキル、
3）（C＝O）O$_b$C$_3$～C$_8$シクロアルキル、
4）（C＝O）O$_b$アリール、
5）（C＝O）O$_b$ヘテロシクリル、
6）C$_1$～C$_{10}$アルキル、

７）アリール、
８）C_2～C_{10}アルケニル、
９）C_2～C_{10}アルキニル、
１０）ヘテロシクリル、
１１）C_3～C_8シクロアルキル、
１２）SO_2R^a、および
１３）（C＝O）$N(R^b)_2$
（この場合、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
から無関係に選択されるか、
R^{12}およびR^{13}をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されており；
R^aは、（C_1～C_6）アルキル、（C_3～C_6）シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから無関係に選択され；
R^bは、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、（C_3～C_6）シクロアルキル、（C＝O）OC_1～C_6アルキル、（C＝O）C_1～C_6アルキルまたは$S(O)_2R^a$から無関係に選択され；
R^cおよび$R^{c'}$は、Ｈ、（C_1～C_6）アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび（C_3～C_6）シクロアルキルから無関係に選択されるか、
R^cおよび$R^{c'}$をそれらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができ、この場合、前記単環式または二環式複素環は、R^{11}から選択された１、２または３個の置換基で場合によっては置換されている）
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくは立体異性体によって説明される。

【００２７】

本発明の化合物の具体例には、次のものが挙げられる：
４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（＋）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（－）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝モルホリン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝モルホリン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，４－ジフェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カ

ルボキサミド；
３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－（３－フルオロフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（４－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－（３－ブロモフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－（３－アミノフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－メチルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（エチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（プロピルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝エタナミン；
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン；
１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－１－イソブチリル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール；
１－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
４－（２－フルオロ－５－イソシアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－

２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｌ－ピロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｄ－ピロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，３－チアゾリジン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソ酪酸メチル；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルチオ）プロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルスルホニル）プロピルアミン；
（２Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－オキソ－１－（チエン－２－イルメチル）エチルアミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロプロパンアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－メチル－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－２－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（４－ヨードベンジル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
４－｛（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロピル｝フェノール；
（３Ｓ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－フェニルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－３－イルメチル）エチルアミン；
１－［（２Ｓ）－アゼチジン－２－イルカルボニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタンアミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イルカルボニル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２－メチルアゼチジン－２－イル）カルボニル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタン酸メチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－｛［（２Ｓ，３Ｓ）－２－フェニルピロリジン－３－イル］カルボニル｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（５－フェニルピロリジン－３－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－オール；

（２Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタン－２－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（メトキシメチル）－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ピロリジン－３－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（３－フェニルピロリジン－３－イル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジフルオロプロピルアミン；
（１Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（４Ｓ）－４－フェニル－Ｌ－ピロリル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－｛２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンアミン；
２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン－４－アミン；
（１Ｓ，３Ｒ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｒ，４Ｓ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ，４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｒ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－フェニルピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エチルアミン；
（２Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－（メチルアミノ）－３－オキソプロパン－１－オール；
（３Ｒ，５Ｓ）－５－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピロリジン－３－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒ

ドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，４－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル］－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（Ｎ～６～－ホルミル－Ｌ－リシル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ，３Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－（シクロヘキシルメチル）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（イソシアノメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロヘキサンアミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－３－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－シクロペンチル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－メチルプロリル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－シクロプロピル－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミ

ン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
１－シクロプロピル－３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；
（１Ｓ）－２－［（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－シクロプロピル－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；

４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［１－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルエタノイル］－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－イソロイシル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－ノルロイシル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（３－メチル－Ｌ－バリル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピロリジン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（３Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－５－オキソピロリジン－２－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－テトラヒドロフラン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド

；
（２Ｓ）－Ｎ－（１－アリルピペリジン－４－イル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－［｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］ピペリジン－１－カルボン酸アリル；
４－｛［｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］メチル｝ピペリジン－１－カルボン酸アリル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
Ｎ－ベンジル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－イソブチル－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（２－ピリジン－２－イルエチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（２－フェニルエチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－Ｎ－プロピル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－アミン；

（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－エチル－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－オール；
（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－オール；
（２Ｓ，３Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソペンタン－２－オール；
１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソヘキサン－２－オール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－オール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－メチル－１－オキソペンタン－２－オール；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－オール；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－メチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝グリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチルアラニンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝グリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド，Ｎ－オキシド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフル

オロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチルアラニンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミドｎ－オキシド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセトアミド；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペリジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－（２－ヒドロキシエチル）グリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－イソプロピルグリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－エチルグリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ヒドロキシアセトアミド；

Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペラジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－ピペリジン－４－イル尿素；
４－アミノ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペリジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ’－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－（３－モルホリン－４－イルプロピル）尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－［２－（ジメチルアミノ）エチル］尿素；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（イソプロピルアミノ）エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
（２Ｓ）－１－（２－アゼチジン－１－イル－２－オキソエチル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝ピペラジン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝－４－メチルピペラジン；

２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルブタンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタノイル｝モルホリン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルアセトアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルプロパンアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルプロパンアミド；
Ｎ－（ｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ－Ｎ－ピペリジン－４－イルブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，２，２－トリメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（１Ｒ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；

２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－メチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアセトアミド；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジエチルアセトアミド；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－Ｎ－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）エタナミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）－２－オキソエタナミン；
１－［（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）アセチル］ピペリジン－４－オール；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－Ｎ－（２－アゼチジン－１－イル－２－オキソエチル）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－［２－（１，１－ジオキシドチオモルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－Ｎ－［２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル］－

１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－（２－モルホリン－４－イル－２－オキシエチル）－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－Ｎ－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）エタナミン；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸２－（ジメチルアミノ）エチル；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸１－メチルピペリジン－４－イル；
（２Ｓ）－４－シクロプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
２－モルホリン－４－イルエチルカルバミン酸１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
Ｎ－［（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－カルボニル］グリシン；
１－メチルピペリジン－４－イルカルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
メチル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
４－ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
（２Ｓ）－４－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル；
（２Ｓ）－４－（５－フルオロ－２－メチルピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（４－クロロ－５－メチルピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（６－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニ

ル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－メチルピリジン－３－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－４－（１，３－チアゾール－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－４－（１，３－チアゾール－４－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－４－（１，２－チアゾール－５－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－Ｎ－メチル－β－アラニン；
Ｎ－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－Ｎ－メチル－β－アラニン酸メチル；
Ｎ－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン－４－イウム；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－スルホンアミド；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（モルホリン－４－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（メチルスルホニル）アセチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（フェニルスルホニル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－シクロプロピル－２－ヒドロキシエタノイル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
３－｛（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチルブタノイル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－テトラヒドロフラン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－

Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（ピペリジン－１－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－４－イル］－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
トリフルオロ酢酸４－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］ピペリジニウム；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
３－｛４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
モルホリン－４－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（イソオキサゾール－５－イルメチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
ジメチルアミノカルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
ピペリジン－１－カルボン酸２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－｛［５－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）メチル］－２，５－

ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（イソオキサゾール－３－イルメチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－５－オキソピロリジン－２－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（１－イソオキサゾール－３－イルエチル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１，４－ジオキソラン－２－イルメチル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エタンスルホン酸；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸３－ヒドロキシプロピル；
｛（１Ｓ）－１－イソプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝カルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝カルバミン酸２－ヒドロキシエチル；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸４－ヒドロキシブチル；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エ

チル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ペンタン－３－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタン－２－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチルブタン－２－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンスルホンアミド；
３－｛（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）プロピル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド；
４－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝－４－（メチルスルホニル）ピペラジン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝ピペリジン－４－オール；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル；
２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
４－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）モルホリン；
２－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）－４－メチルピペラジン；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝アセチル）ピペラジン；
２－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエトキシ｝－Ｎ－ピペリジン－４－イルアセトアミド；
１－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキ

ソエトキシ｝アセチル）ピペリジン－４－アミン；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロパン－１－アミン；
Ｎ^{3}－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－ジメチル－β－アラニンアミド；
（（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピル）（３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロピル）アミン
またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【００２８】

本発明の化合物の特定の例は、次のものである：
（－）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（イソプロピルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド
またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【００２９】

もう一つの実施態様において、本発明の化合物の特定の例は、次のものである：
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
２－（｛（１Ｓ）－１－ｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；および
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール
またはそれらの医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【００３０】
本発明の化合物のさらなる例は、
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｌ－ピロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－Ｄ－ピロリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，３－チアゾリジン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソ酪酸メチル；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルチオ）プロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－（メチルスルホニル）プロピルアミン；
（２Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ペンチルアミン；
（１Ｓ）－２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－オキソ－１－（チエン－２－イルメチル）エチルアミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルアミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエタナミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタンアミド；
３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；

（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロプロパンアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－オキソプロパン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－メチル－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－２－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（４－ヨードベンジル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
４－｛（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロピル｝フェノール；
（３Ｓ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－フェニルプロピルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（ピリジン－３－イルメチル）エチルアミン；
１－［（２Ｓ）－アゼチジン－２－イルカルボニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタンアミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（２－メチルアゼチジン－２－イル）カルボニル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン；
（４Ｓ）－４－アミノ－５－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－５－オキソペンタン酸メチル；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－｛［（２Ｓ，３Ｓ）－２－フェニルピロリジン－３－イル］カルボニル｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（５－フェニルピロリジン－３－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－２－アミノ－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－

２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－オール；
（２Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－４－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－４－オキソブタン－２－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（メトキシメチル）－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ピロリジン－３－イルカルボニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（３－フェニルピロリジン－３－イル）アセチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジフルオロプロピルアミン；
（１Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－［（４Ｓ）－４－フェニル－Ｌ－ピロリル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
１－｛２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝シクロヘキサンアミン；
２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピペリジン－４－アミン；
（１Ｓ，３Ｒ）－３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｒ，４Ｓ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ，４Ｒ）－４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－２－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｒ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソ－１－フェニルプロパン－１－アミン；
３－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－フェニルピペリジン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エチルアミン；
（２Ｓ）－３－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－（メチルアミノ）－３－オキソプロパン－１－オール；
（３Ｒ，５Ｓ）－５－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ピロリジン－３－オール；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソ－１－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）エチルアミン；
（１Ｒ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；

（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，４－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－［（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル］－２－オキソエチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（Ｎ～６～－ホルミル－Ｌ－リシル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ，３Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，３－ジメチル－１－オキソペンタン－２－アミン；
（１Ｓ）－１－（シクロヘキシルメチル）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（１Ｈ－インドール－３－イルメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－（イソシアノメチル）－２－オキソエチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３，３－ジメチルブチルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロヘキサンアミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペンタンアミン；
（１Ｓ）－３－（ベンジルオキシ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝プロピルアミン；
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－アミン；
１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝シクロペント－３－エン－１－アミン；
（１Ｓ）－１－シクロペンチル－２－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－メチルプロリル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（１Ｓ）－２－［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１－シクロプロピル－２－オキソエタナミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－エニルアミン；

（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝ブト－３－イニルアミン；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン；
１－シクロプロピル－３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－オキソプロパン－１－アミン；
（１Ｓ，２Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルブチルアミン；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－バリル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
３－［１－［（２Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルエタノイル］－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル］フェノール；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－Ｌ－イソロイシル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピロリジン－３－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ－（１－アリルピペリジン－４－イル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（２－ピリジン－２－イルエチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキ

サミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
（２Ｓ）－１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－アミン；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－メチルグリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝グリシンアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－メチルアラニンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルアセトアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）アセトアミド；
Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２－イソプロピルグリシンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペラジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－ピペリジン－４－イル尿素；
４－アミノ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペリジン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ’－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフ

ェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－（３－モルホリン－４－イルプロピル）尿素；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ’－［２－（ジメチルアミノ）エチル］尿素；
２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（イソプロピルアミノ）エタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－モルホリン－４－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピペラジン－１－イルエタンスルホンアミド；
Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタンスルホンアミド；
Ｎ－（ｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルアセトアミド；
（２Ｓ）－１－（２－アゼチジン－１－イル－２－オキソエチル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（２－オキソ－２－ピロリジン－１－イルエチル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール；
４－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝ピペラジン；
１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝－４－メチルピペラジン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルブタンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタノイル｝モルホリン；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルアセトアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチルプロパンアミド；
Ｎ－シクロブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒ

ドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピルプロパンアミド；
Ｎ－（ｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパンアミド；
４－｛２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ－Ｎ－ピペリジン－４－イルブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－イソプロピル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，２，２－トリメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２，２－テトラメチル－４－オキソブタンアミド；
（３Ｒ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸；
（１Ｒ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチル－３－オキソ－３－ピペラジン－１－イルプロピルアミン；
４－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
１－メチルピペリジン－４－イルカルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
メチル（１－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル；
（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル－４－ジメチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－メチルピリジン－３－イル）－２－フェニル

－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセチル｝モルホリン－４－イウム；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
２－［｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝（メチル）アミノ］エチル－４－メチルピペラジン－１－カルボキシレート；
３－｛４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（４－メチルピペラジン－１－イル）カルボニル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル｝フェノール；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－２－オキソエチル］－Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－｛［５－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝－Ｎ－メチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］ブタン－２－オン；
４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３－メチルブタン－２－オン；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド；
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド；
４－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝モルホリン；
１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝－４－（メチルスルホニル）ピペラジン；

１－｛３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパノイル｝ピペリジン－４－オール；および
３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル
のＴＦＡ塩である。

【００３１】

本発明の化合物は、（Ｅ．Ｌ．ＥｌｉｅｌおよびＳ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｊｏｈｏｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４，１１１９－１１９０頁に記載されているような）不斉中心、キラル軸およびキラルプレートを有することがあり、また、ラセミ体、ラセミ混合物としておよび個々のジアステレオマーとして発生することがあり、光学異性体、すべてのそうした立体異性体を含む可能なすべての異性体およびそれらの混合物は、本発明に包含される。加えて、本明細書に開示されている化合物は、互変異性体として存在することがあり、片方の互変異性構造しか描かれていなかったとしても、両方の互変異性形が本発明の範囲に包含されるものと解釈する。

【００３２】

いずれかの可変項（例えば、R^{10}、R^{11}、R^{12}など）がいずれかの構成要素の中に一回以上出現する時、各出現時のその定義は、他のいずれの出現時のものとも無関係である。また、置換基および可変項の組み合わせは、そうした組合せが結果的に安定な化合物を生じる場合にのみ許される。置換基から環構造の中へと描かれている線は、示されている結合が、置換可能な環原子のいずれにも結合可能であることを表している。その環構造が多環式である場合、その結合は、最も近い環上のみ存在する適する炭素原子のいずれかに結合していると解釈する。

【００３３】

本発明の化合物の置換基および置換パターンは、化学的に安定な化合物であって、容易に入手可能な出発原料から当該技術分野において知られている技術ならびに下に記載する方法により容易に合成することができる化合物を生じるように、当業者が選択できるとものと理解される。置換基が、それ自体、１個以上の基で置換されている場合、これらの複数の基は、結果的に構造が安定であれば、同じ炭素原子上にあってもよいし、または異なる炭素上にあってもよいと理解される。「１個以上の置換基で場合によっては置換されている」という言い回しは、「少なくとも１個の置換基で場合によっては置換されている」という言い回しと同等であるとお考えいただきたく、そうした場合、好ましい実施態様は、０から３個の置換基を有する。

【００３４】

本明細書中で用いられる場合、「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する分枝鎖飽和脂肪族炭化水素基と直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を包含するものと解釈する。例えば、「C_1～C_{10}アルキル」の場合のようなC_1～C_{10}は、直鎖または分枝鎖配列で炭素原子を１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個有する基を包含するものと定義される。例えば、「C_1～C_{10}アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｉ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。用語「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を有する単環式飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「シクロアルキル」には、シクロプロピル、メチル－シクロプロピル、２，２－ジメチル－シクロブチル、２－エチル－シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。本発明の一つの実施態様において、用語「シクロアルキル」は、直ぐ上で説明した基を含み、単環式不飽和脂肪族炭化水素基をさらに含む。例えば、この実施態様において定義されるような「シクロアルキル」には、シクロプロピル、メチル－シクロプロピル、２，２－ジメチル－シクロブチル、２－エチル－シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニルなどが挙げられる。

【００３５】
用語「アルキレン」は、指定された数の炭素原子を有する炭化水素二端遊離基を意味する。例えば、「アルキレン」には、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－およびこれらに類するものが挙げられる。
【００３６】
「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アラルキル」および「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアラルキル」という言い回しの中で使用されている時の用語「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$」は、その部分のアルキル部を指し、その部分のアリールおよびヘテロアリール部に関する原子数は表さない。
【００３７】
「アルコキシ」は、酸素架橋によって結合されている指示された炭素原子数の環状または非環状アルキル基を表す。従って、「アルコキシ」は、上記アルキルおよびシクロアルキルの定義を包含する。
【００３８】
炭素原子数が指定されていない場合、用語「アルケニル」は、炭素原子を２から１０個と炭素－炭素二重結合を少なくとも一つ含む、直鎖、分枝鎖または環状の非芳香族炭化水素ラジカルを指す。好ましくは、一つの炭素－炭素二重結合が存在し、４以下の非芳香族性炭素－炭素二重結合が存在し得る。故に、「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル」は、炭素原子を２から６個有するアルケニルラジカルを意味する。アルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル、２－メチルブテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。アルケニル基の直鎖、分枝鎖または環状部分は、二重結合を含有していてもよく、置換アルケニル基が示されている場合には置換されていてもよい。
【００３９】
用語「アルキニル」は、炭素原子を２から１０個と炭素－炭素三重結合を少なくとも一つ含む、直鎖、分枝鎖または環状の炭化水素ラジカルを指す。三つ以下の三重結合が存在できる。故に、「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル」は、炭素原子を２から６個有するアルキニルラジカルを意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、３－メチルブチニルなどが挙げられる。アルキニル基の直鎖、分枝鎖または環状部分は、三重結合を含有していてもよく、置換アルキニル基が示されている場合には置換されていてもよい。
【００４０】
一定の例では、置換基は、（Ｃ$_0$～Ｃ$_6$）アルキレン－アリールなど、零を含む炭素数範囲を伴って定義することができる。アリールが、フェニルであると考えられる場合、この定義は、フェニルそれ自体ならびに、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｐｈ、ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｐｈなどを包含する。
【００４１】
本明細書中で用いられる場合、「アリール」は、少なくとも一方の環が芳香族である、各環の原子数が７以下のあらゆる安定な単環式または二環式の炭素環を意味するものと解釈する。そうしたアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルが挙げられる。アリール置換基が二環式であり、一方の環が非芳香族である場合、結合は、芳香族環経由であると理解される。
【００４２】
本明細書中で用いられる場合、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも一方の環が芳香族であり、Ｏ、ＮおよびＳから成る群より選択されたヘテロ原子を１から４個含有する、各環の原子数が７以下の安定な単環式または二環式の環を表す。この定義の範囲内のヘテロアリール基には、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンが挙げられるが、それらに限定されない。下の複素環の定義と同様に、「ヘテロアリール」も、あらゆる窒素含有ヘテロアリールのＮ－オキシド誘導体を包含すると理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、一方の環が非芳香族であるか、ヘテロ原子

を含有しない場合、結合は、それぞれ、芳香族環経由であるか、ヘテロ原子を含有する環経由であると理解される。

【００４３】

本明細書中で用いられる場合、用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、Ｏ、ＮおよびＳから成る群より選択されたヘテロ原子を１から４個含有する３から１０員の芳香族または非芳香族複素環を意味すると解釈され、二環式の基を包含する。従って、「ヘテロシクリル」は、上述のヘテロアリールならびにそれらのジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を包含する。「ヘテロシクリル」のさらなる例には、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキサタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン－２－オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニル、ならびにそれらのＮ－オキシドが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子経由で、またはヘテロ原子経由で発生し得る。

【００４４】

一つの実施態様において、本明細書中で用いられる場合、用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、Ｏ、ＮおよびＳから成る群より選択されたヘテロ原子を１から４個含有する５から１０員の芳香族または非芳香族複素環を意味すると解釈され、二環式の基を包含する。従って、この実施態様における「ヘテロシクリル」は、上述のヘテロアリールならびにそれらのジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を包含する。「ヘテロシクリル」のさらなる例には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキサタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン－２－オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニ

ル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニル、ならびにそれらのＮ－オキシドが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子経由で、またはヘテロ原子経由で発生し得る。

【００４５】

もう一つの実施態様において、複素環は、２－アゼピノン、ベンズイミダゾリル、２－ジアザピノン、イミダゾリル、２－イミダゾリジノン、インドリル、イソキノリニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、２－ピペリジノン、２－ピリミジノン、２－ピロリジノン、キノリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニルおよびチエニルから選択される。

【００４６】

当業者にはご理解いただけるように、本明細書中で用いられる場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードを包含するものと解釈する。

【００４７】

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル置換基は、特に別様に定義されていない限り、置換されていてもよいし、非置換であってもよい。例えば、（C_1～C_6）アルキルは、ＯＨ、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノ、またはヘテロシクリル（モルホリニル、ピペリジニルなど）などから選択された１、２または３個の置換基で置換されていてもよい。この場合、１個の置換基がオキソであり、その他がＯＨであるならば、その定義には以下のものが包含される：－Ｃ＝Ｏ）CH_2ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－（Ｃ＝Ｏ）ＯＨ、－CH_2（ＯＨ）CH_2ＣＨ（Ｏ）など。

【００４８】

R^4およびR^5ならびにR^8およびR^9の定義において、同じ炭素原子上のR^4およびR^5ならびにR^8およびR^9が協力して、－（CH_2）$_u$－を形成している時に形成される部分は、下記：

【００４９】

【化１６】



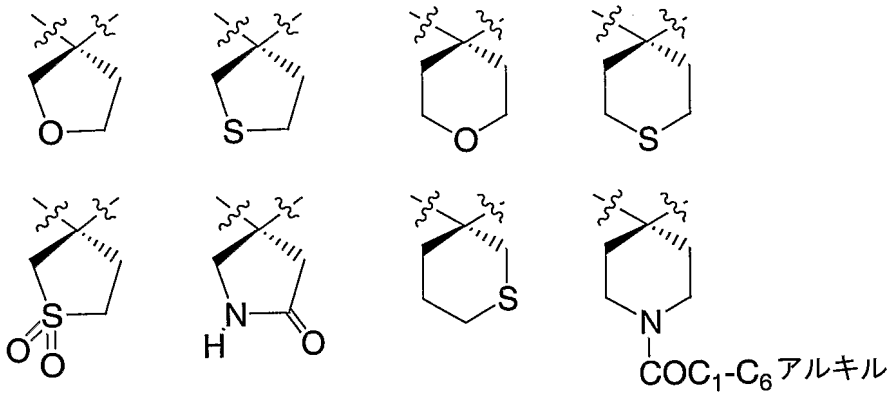
によって説明される。

【００５０】

加えて、そうした環状部分は、場合によってはヘテロ原子（複数を含む）を含む。そうしたヘテロ原子含有環状部分の例には、次のものが挙げられるが、それらに限定されない：

【００５１】

【化１７】

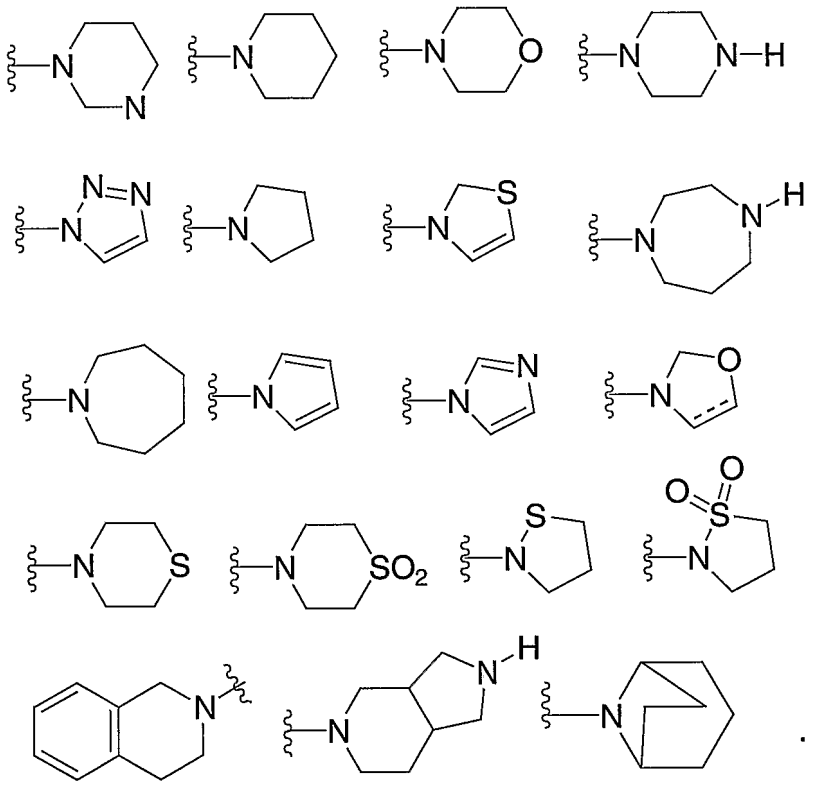


【００５２】

一定の例では、Ｒ^{12}およびＲ^{13}ならびにＲ^{c}およびＲ$^{c'}$は、それらが結合している窒素原子とひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、Ｎ、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式複素環を形成していると考えることができるようにも定義され、この場合、前記複素環は、Ｒ^{11}から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている。こうして形成され得る複素環の例には、以下のものが挙げられるが、それらに限定されず、また、前記複素環は、Ｒ^{11}から選択された１個以上（好ましくは、１、２または３個）の置換基で場合によっては置換されていることもお忘れなきように：

【００５３】

【化１８】



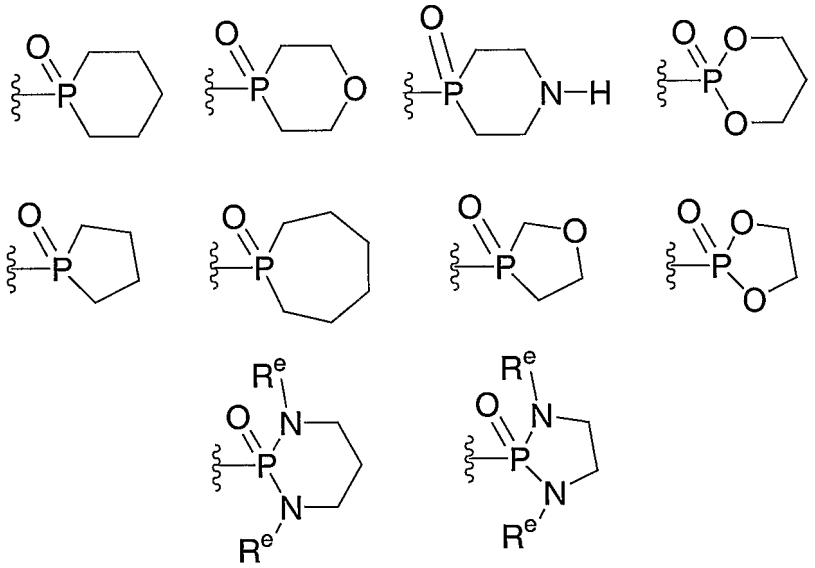
【００５４】

一定の例では、Ｒ^{d}およびＲ$^{d'}$は、それらをそれらが結合しているリンとひとまとめにして、各環の環員数が５～７であり、ＮＲ^{e}、ＯおよびＳから選択された１または２個の追加のヘテロ原子を窒素に加えて場合によっては含有する単環式または二環式の複素環

を形成していると考えることができるようにも定義され、この場合、前記複素環は、Ｒ[11]から選択された１個以上の置換基で場合によっては置換されている。こうして形成され得る複素環の例には、以下のものが挙げられるが、それらに限定されず、また、前記複素環は、Ｒ[11]から選択された１個以上（好ましくは、１または２個）の置換基で場合によっては置換されていることもお忘れなきように：

【００５５】

【化１９】



【００５６】

一つの実施態様において、Ｒ[1]は、Ｒ[10]から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ[c]Ｒ[c']および－ＳＯ[2]Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキルから選択される。この実施態様のもう一つの側面において、Ｒ[1]は、アミノカルボニル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルまたはエチルスルホニルである。

【００５７】

もう一つの実施態様において、Ｒ[1]は、Ｒ[10]から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ[c]Ｒ[c']および（Ｃ＝Ｏ）Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキルから選択される。この実施態様のもう一つの側面において、Ｒ[1]は、

ａ）１－シクロプロピル－２－オキソエタナミンまたは１－ｔ－ブチル－２－オキソエタナミン（この場合、アミン窒素原子は、Ｒ[12]およびＲ[13]で場合によっては置換されている）、

ｂ）Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド、および

ｃ）Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）カルボキサミド

から選択される。

【００５８】

一つの実施態様において、Ｒ[2]は、Ｒ[10]から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されているアリールから選択される。この実施態様のもう一つの側面において、Ｒ[2]は、ハロから選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されているフェニルである。

【００５９】

もう一つの実施態様において、Ｒ[2]は、Ｒ[10]から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されているアリールから選択される。この実施態様のもう一つの側面において、Ｒ[2]は、ハロから選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されている、フェニルおよび３－ヒドロフェニルである。

【００６０】

一つの実施態様において、R^4、R^5、R^7、R^8およびR^9は、Hである。

【００６１】

一つの実施態様において、R^3は、H、およびR^{10}から選択された１から２個の置換基で場合によっては置換されているC_1～C_6アルキルから選択される。この実施態様のもう一つの側面において、R^3は、Hおよびメチルである。

【００６２】

もう一つの実施態様において、R^6は、R^{10}から選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されているアリールから選択される。さらに好ましくは、R^6は、ハロから選択された１から３個の置換基で場合によっては置換されているフェニルである。

【００６３】

式Ｉの化合物の遊離形ならびにその医薬適合性の塩および立体異性体も、本発明に包含される。本明細書に例示されている特定の独立した化合物の一部は、アミン化合物のプロトン化塩である。用語「遊離形」は、塩でない形のアミン化合物を指す。包含される医薬適合性の塩には、本明細書に記載されている特定の化合物を例示する独立した塩ばかりでなく、式Ｉの化合物の遊離形のすべての典型的な医薬適合性の塩も含まれる。記載されている特定の塩化合物の遊離形は、当該技術分野において知られている技術を使用して単離することができる。例えば、前記遊離形は、ＮａＯＨ、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウム希薄水溶液などの適する塩基希薄水溶液で前記塩を処理することにより、再生することができる。遊離形は、極性溶媒への溶解度などの一定の物理的性質においては多少それらそれぞれの塩の形態と異なることがあるが、本発明のために、他の点では、それらの酸性および塩基性の塩は、それぞれの遊離形と製薬学的に等価である。

【００６４】

本化合物の医薬適合性の塩は、塩基性または酸性部分を含有する本発明の化合物から、通常の化学的方法によって合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによるか、適する溶媒中または様々な組み合わせの溶媒中で遊離塩基と化学量論量または過剰の望ましい塩形成性無機または有機酸とを反応させることにより調製される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機または有機塩基との反応によって生成される。

【００６５】

故に、本発明の化合物の医薬適合性の塩には、塩基性の本化合物と無機または有機酸を反応させることによって生成されるような本発明の化合物の通常の非毒性塩が挙げられる。例えば、通常の非毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸およびこれらに類するものなどの無機酸から誘導されたもの、ならびに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ－安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸およびこれらに類するものなどの有機酸から調製された塩が挙げられる。

【００６６】

本発明の化合物が酸性である時、適する「医薬適合性の塩」は、無機塩基および有機塩基を含む医薬適合性で非毒性の塩基から調製された塩を指す。無機塩基から誘導された塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩およびこれらに類するものが挙げられる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩が、特に好ましい。医薬適合性の有機非毒性塩基から誘導された塩には、第一、第二および第三アミンの塩、天然置換アミンを含む置換アミンの塩、環状アミンの塩、ならびにアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，N^1－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチ

ルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンおよびこれらに類するものなどの塩基性イオン交換樹脂が挙げられる。本発明の化合物が酸性である時、用語「遊離形」は、酸性官能基がプロトン化されたままであるような、塩でない形態の化合物を指す。

【００６７】

上に記載した医薬適合性の塩および他の典型的な医薬適合性の塩の調製は、Ｂｅｒｇら，「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ」，Ｊ．Ｐｈｒａｍ．Ｓｃｉ．，１９７７：６６：１－１９により、さらに充分に記載されている。

【００６８】

本発明の化合物は、生理条件下ではカルボキシル基などの本化合物中の脱プロトン化酸性部分がアニオン性であり得るため、分子内塩または両性イオンである可能性があること、それにまた、この電子電荷が、第四級窒素原子などのプロトン化またはアルキル化塩基性部分のカチオン電荷に対してバランスを失うことがあることにも注目されよう。内部平衡電荷を有し、故に、分子内対イオンと会合しない独立した化合物は、化合物の「遊離形」と考えることができる。

【００６９】

本発明の化合物は、文献において知られているか、それらの実験手順に例示されている他の標準的な操作に加えて、後続の図式に示されているような反応を利用することにより調製することができる。従って、下の具体例としての図式は、挙げられている化合物による制限を受けず、また、説明のために用いられているあらゆる特定の置換基による制限を受けない。必然的に、それらの図式に示されているような置換基の番号付けは、特許請求の範囲で使用されているものとは相関せず、また、多くの場合、明瞭にするために、本明細書中上記の式Ｉの定義のもとで複数の置換基が許される場合でもその化合物に単一の置換基を結合させて示されている。

【００７０】

図式

図式Ａに示されているように、ジヒドロピロール中間体Ａ－４は、容易に入手できる適切に置換されたアミンおよびＮ保護ジヒドロピロールから得ることができる。その後のその環窒素の脱保護により、図示されている塩化ジアルキルカルバモイルなどの適切に置換された求電子試薬で官能化して、本化合物Ａ－６を得ることができる。図式Ａ－１は、Ａ－４中間体の別合成を示している。

【００７１】

図式Ｂに示されているように、適する位置にヒドロキシル部分がある単一のフェニルピロールエナンチオマーの使用により、エナンチオマー的に純粋な中間体Ｂ－５を調製することができ、その後、それを脱保護し、図式Ａに示されているものに類似した方法で官能化することができる。

【００７２】

図式Ｃは、中間体Ａ－５への適切に置換されたアミノ酸残基の連結を示している。基R^{sc}は、置換基の副鎖、好ましくはアミノ酸副鎖を表す。

【００７３】

図式ＤおよびＦに示されているように、ジヒドロピロール環窒素へのアミノカルボニル部分の連結は、二段合成によって達成することもでき、それにより、多種多様な置換アミンを本化合物に組み込むことができる。

【００７４】

図式Ｅは、ジヒドロピロール環の２位にフェニル部分とアルキル部分の両方を組み込む、本発明の化合物の合成を示している。

【００７５】

図式Ｇに示されているように、適切に置換されたヒドロキシアルキルアミドを調製する

こともできる。

【００７６】

図式Ｈに示されているように、他のＲ^{6}置換基を本化合物に組み込むことができる。例えば、図式Ｂにおいて使用されているアリールボロン酸の代わりに、適するグリニャール試薬を使用してもよい。

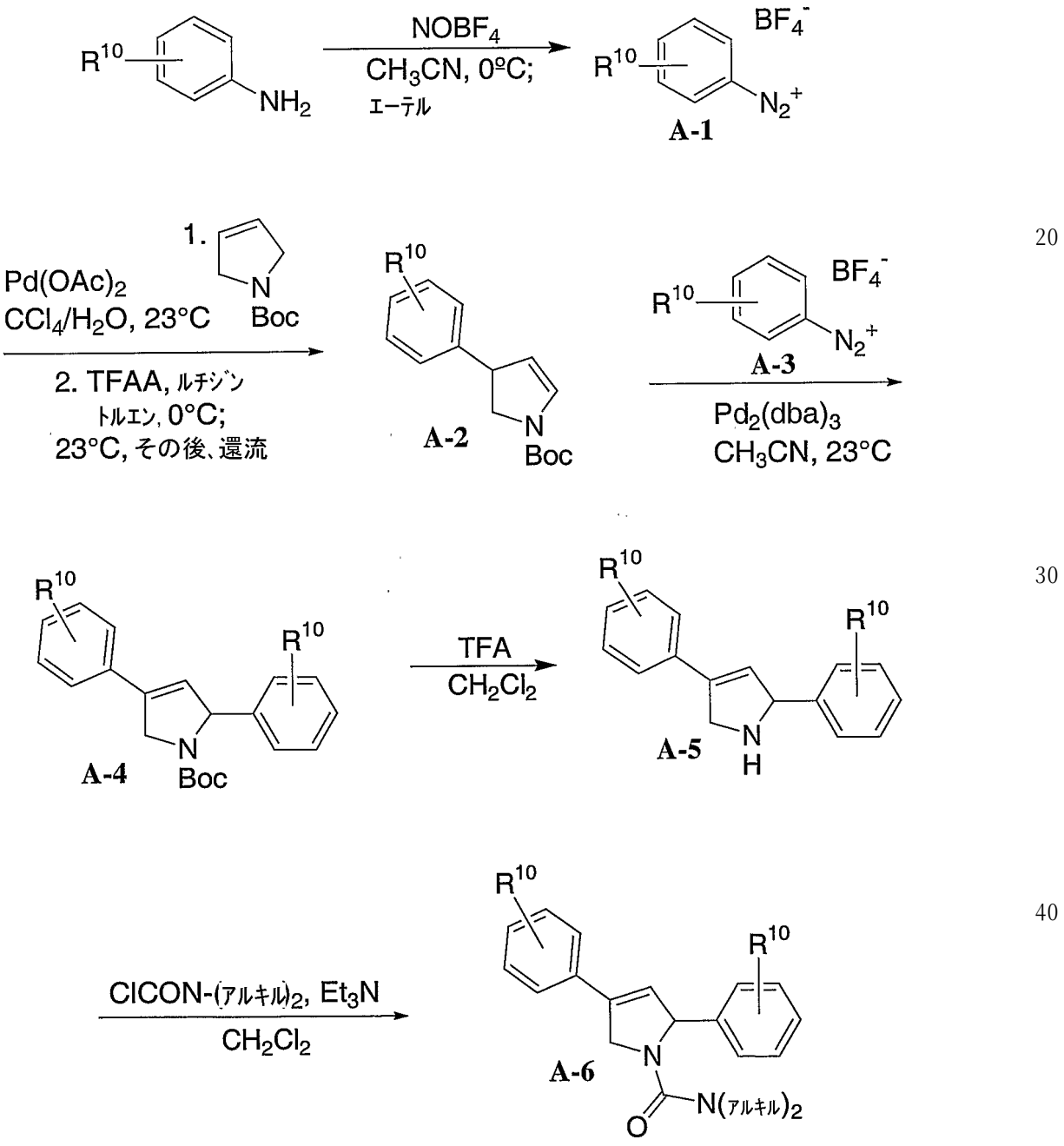
【００７７】

図式Ｉに示されているように、鈴木カップリングを利用して、Ｒ^{6}ヘテロアリール置換基を組み込むこともできる。

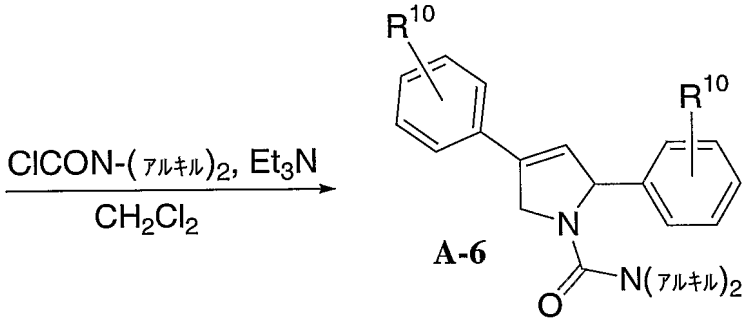
【００７８】

【化２０】

図式A

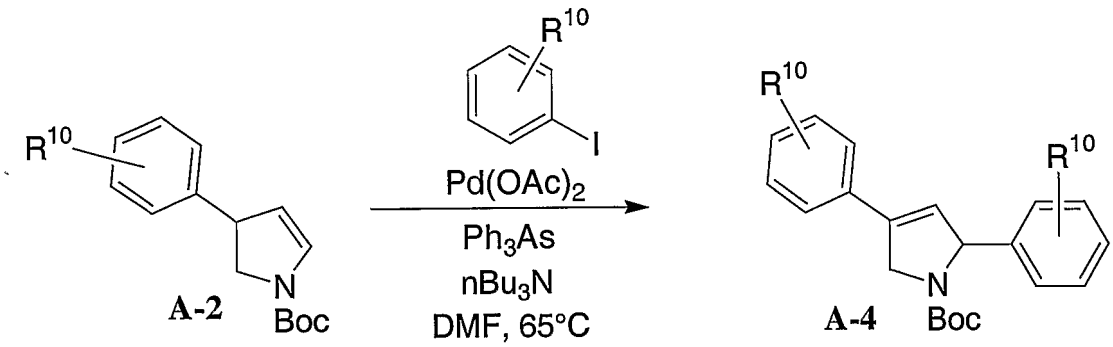


図式A（続き）



【００７９】
【化２１】

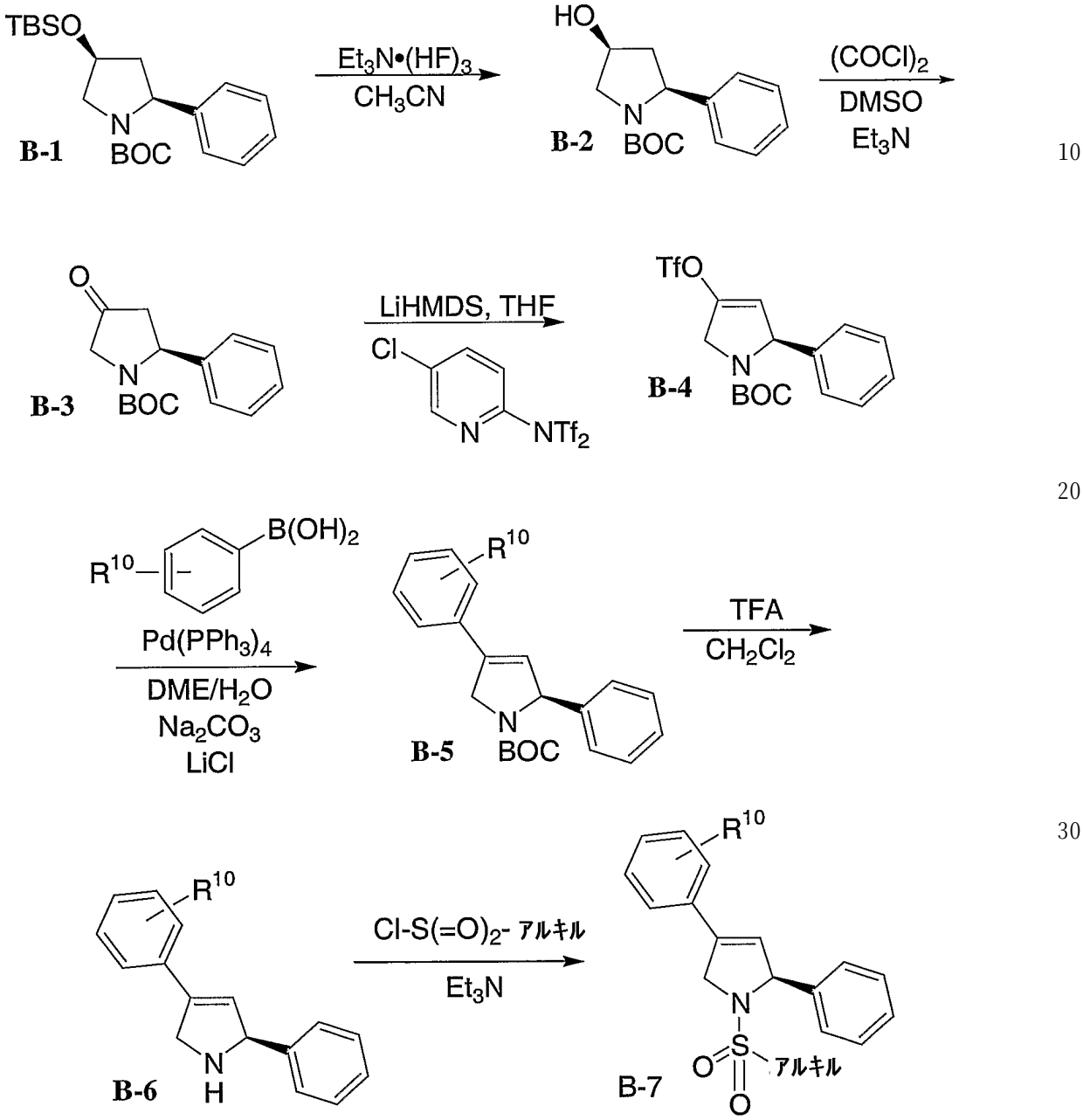
図式A－１



【００８０】

【化２２】

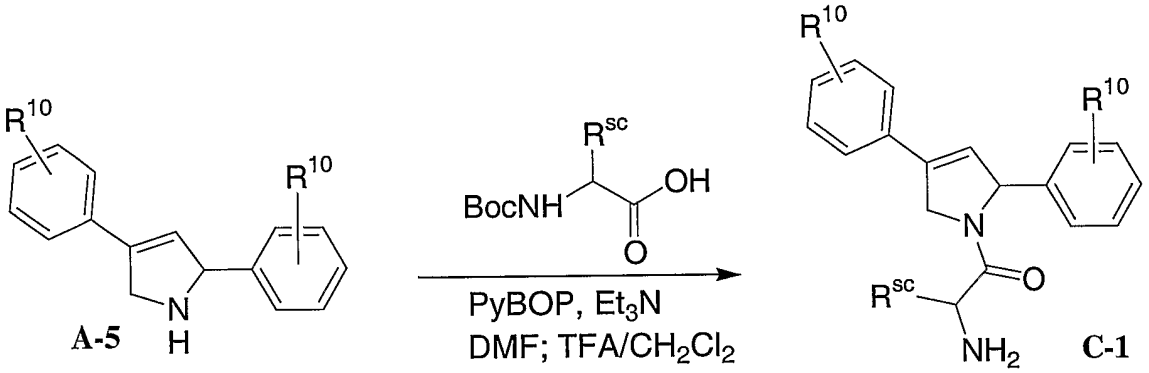
図式Ｂ


TBSO
N
BOC
B-1
Et3N•(HF)3
CH3CN
HO
N
BOC
B-2
(COCl)2
DMSO
Et3N
O
N
BOC
B-3
LiHMDS, THF
Cl
N
NTf2
TfO
N
BOC
B-4
B(OH)2
R10
Pd(PPh3)4
DME/H2O
Na2CO3
LiCl
R10
N
BOC
B-5
TFA
CH2Cl2
R10
N
H
B-6
Cl-S(=O)2-アルキル
Et3N
R10
N
S
O
O
アルキル
B-7

【００８１】

【化２３】

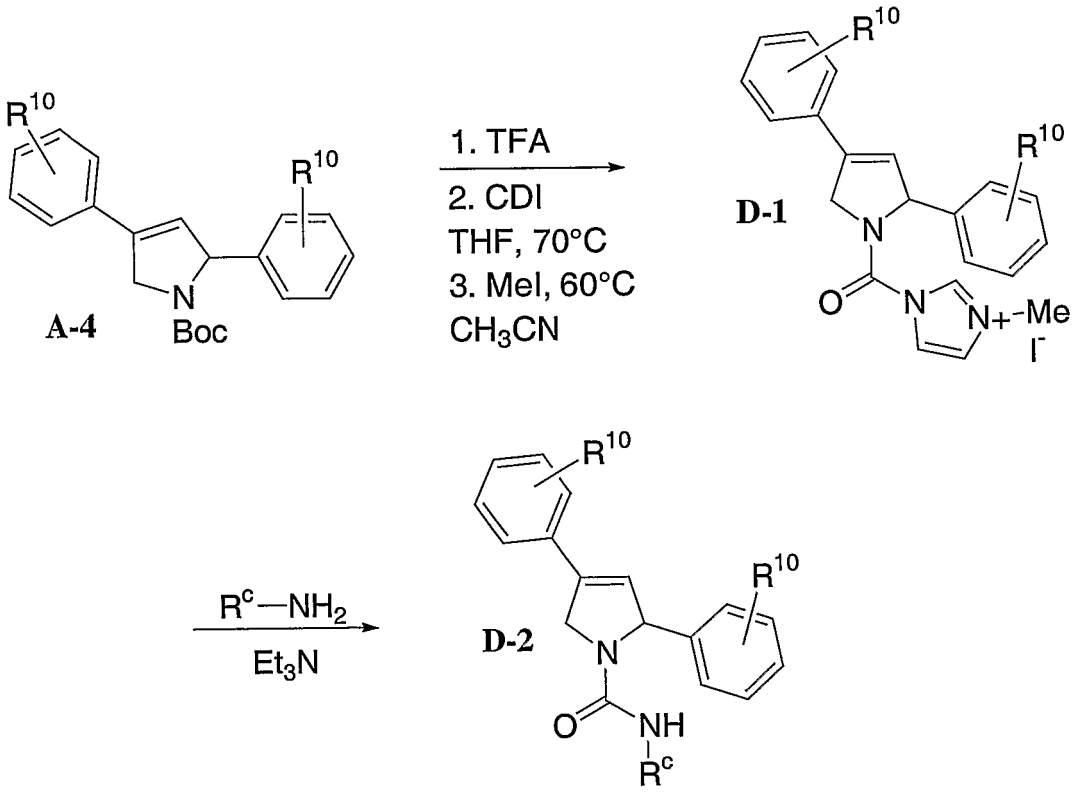
図式C



【００８２】

【化２４】

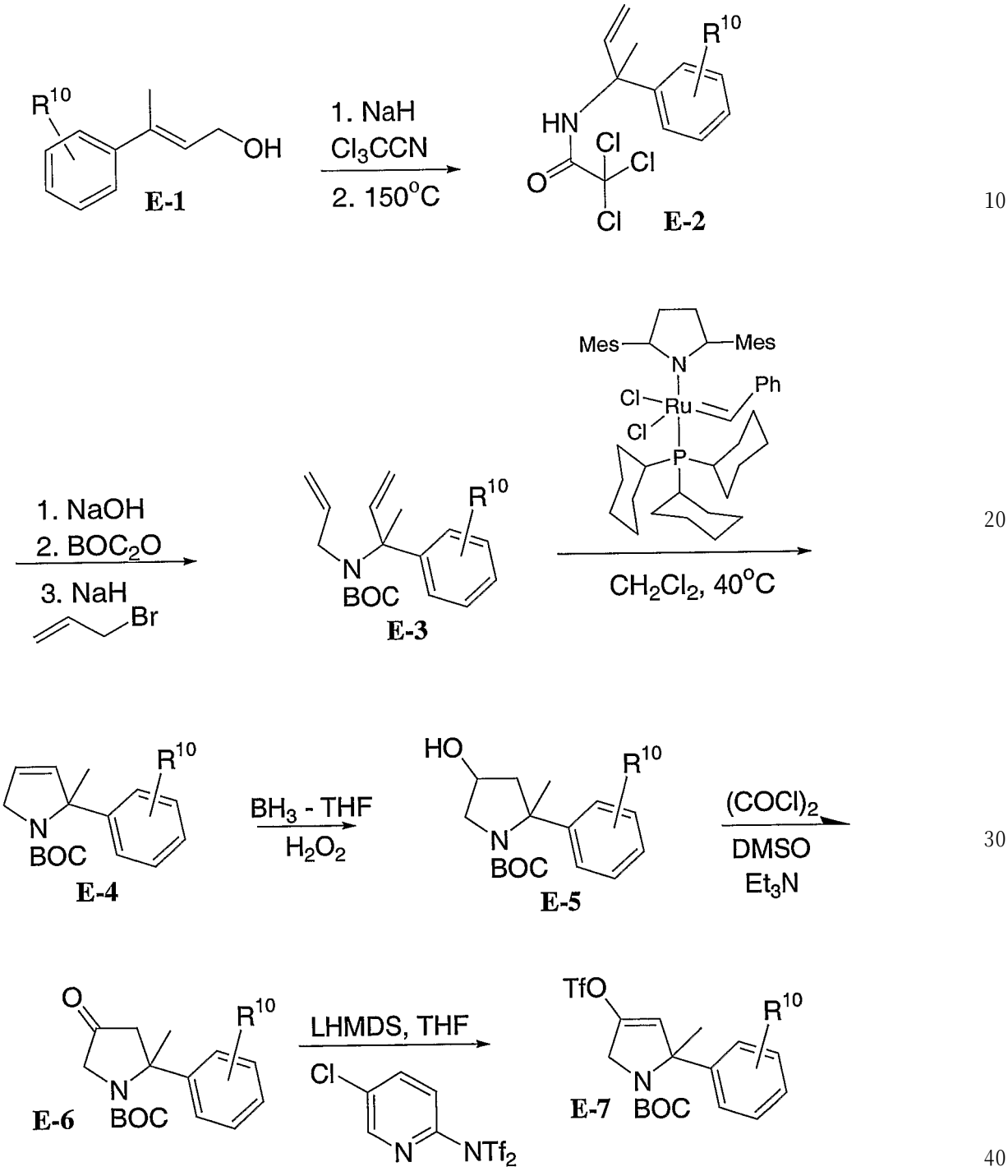
図式D



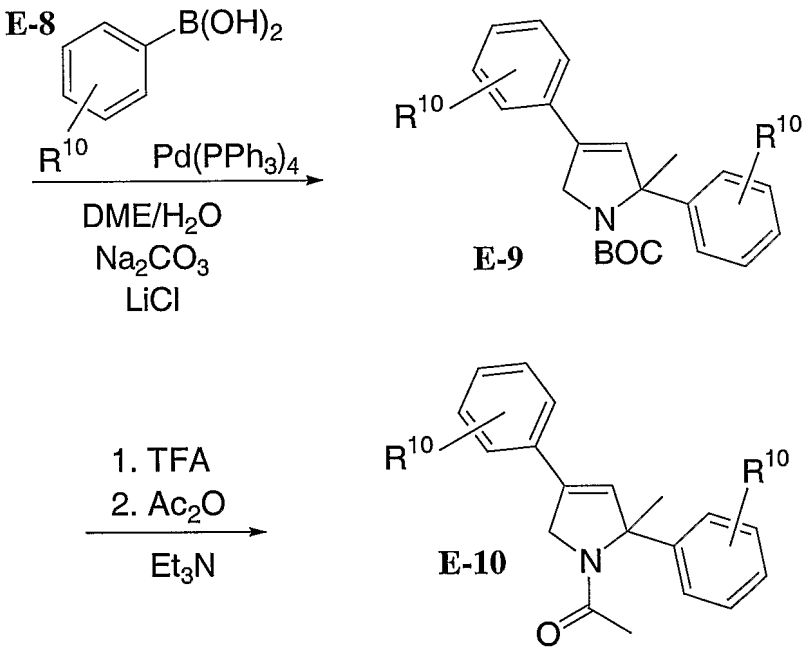
【００８３】

【化２５】

図式E


R10
OH
E-1
1. NaH
Cl3CCN
2. 150°C
HN
Cl
Cl
O
Cl
E-2
Mes
N
Mes
Ph
Cl
Ru
Cl
P
1. NaOH
2. BOC2O
3. NaH
Br
N
BOC
E-3
CH2Cl2, 40°C
BOC
E-4
BH3 - THF
H2O2
HO
E-5
(COCl)2
DMSO
Et3N
O
E-6
LHMDS, THF
Cl
N
NTf2
TfO
E-7

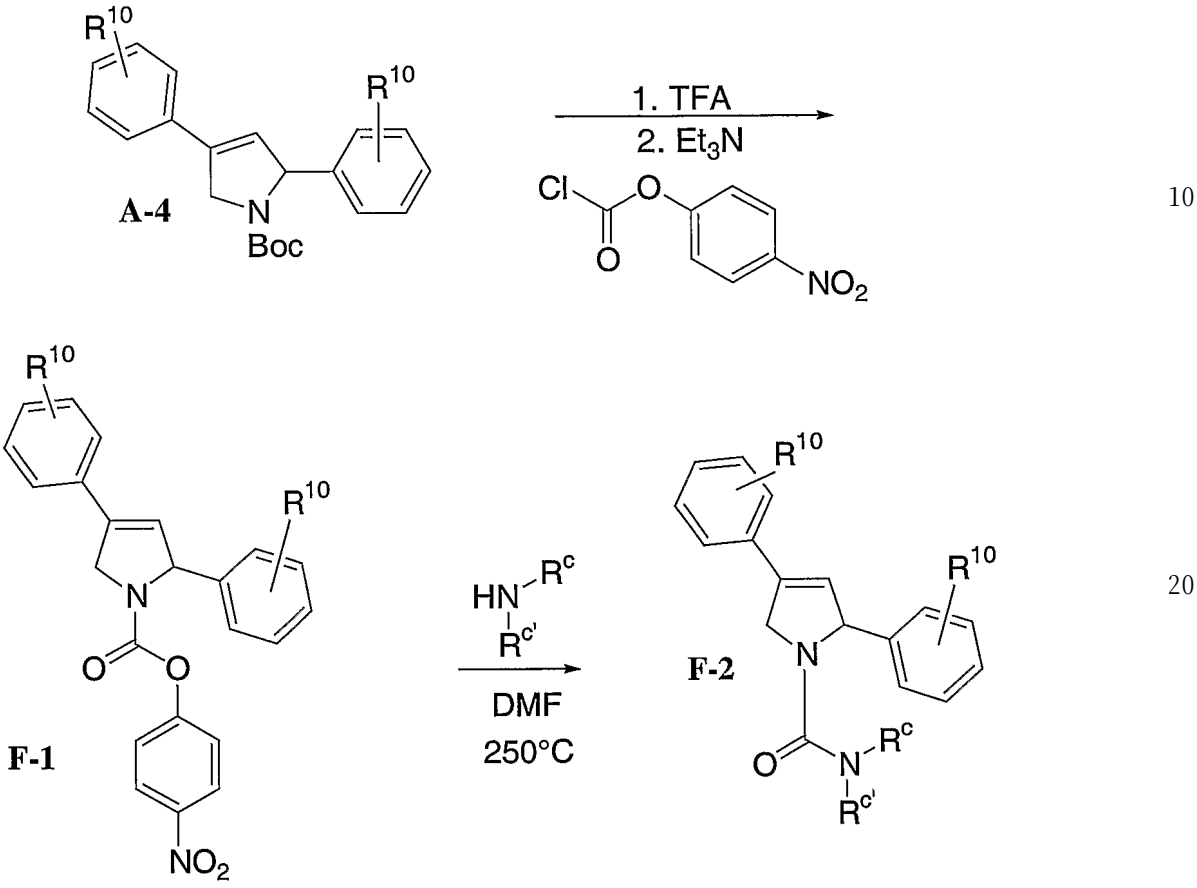
図式E（続き）


E-8
B(OH)2
R10
Pd(PPh3)4
DME/H2O
Na2CO3
LiCl
R10
R10
N
BOC
E-9
1. TFA
2. Ac2O
Et3N
R10
R10
E-10
N
O

【００８４】

【化２６】

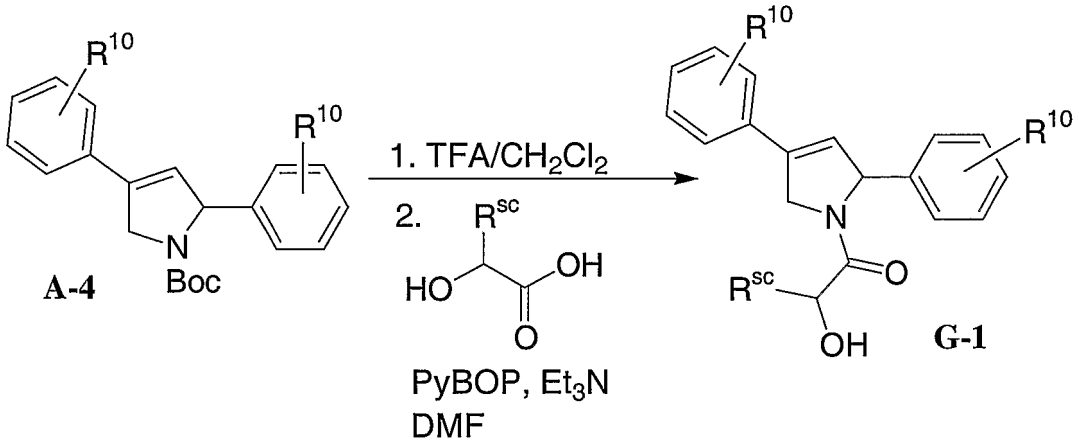
図式F



【００８５】

【化２７】

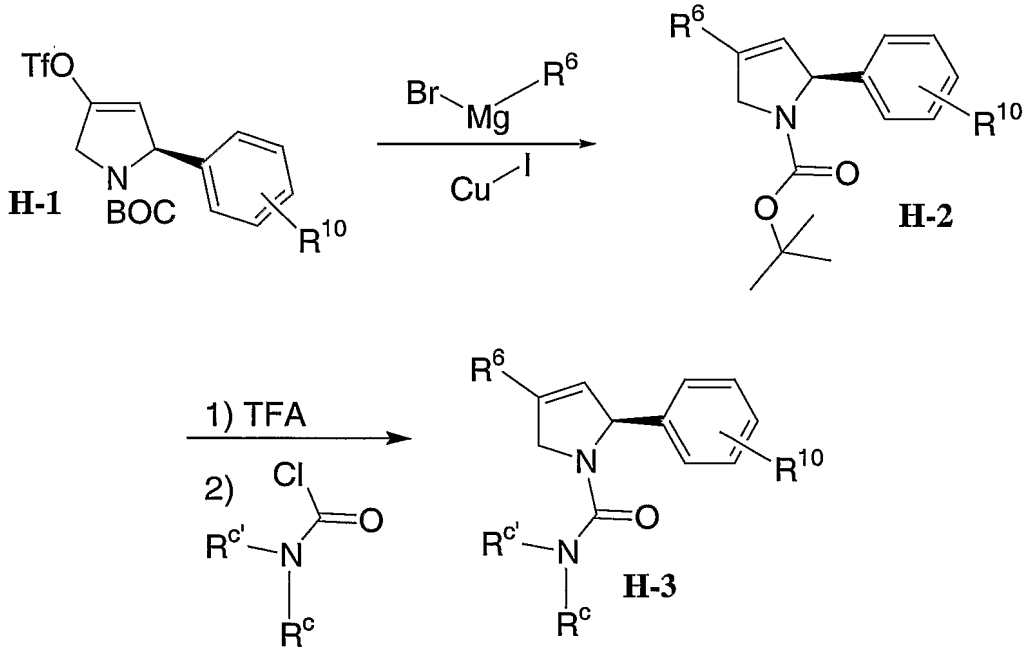
図式G



【００８６】

【化２８】

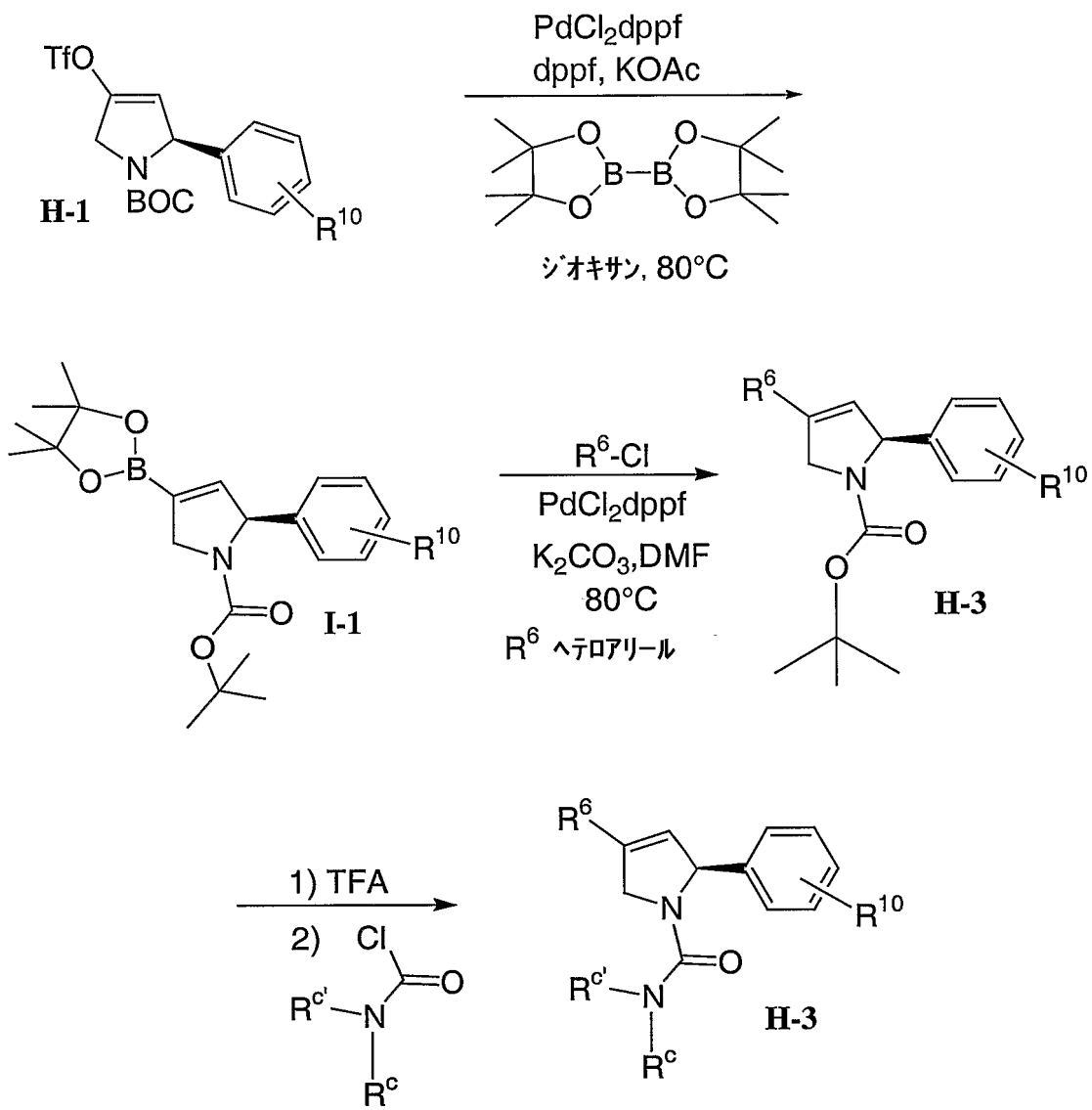
図式H


TfO
N
BOC
H-1
R10
Br
Mg
R6
Cu
I
R6
N
R10
O
O
H-2
1) TFA
2)
Cl
O
Rc'
N
Rc
R6
N
R10
O
Rc'
N
Rc
H-3

【００８７】

【化２９】

図式I



【００８８】

有用性

本発明の化合物は、様々な用途に使用できる。当業者にはご理解いただけるように、紡錐体は、様々な方法で変化させることができる。すなわち、有糸分裂経路において一定の成分の活性を増加または減少させることにより、有糸分裂に影響を及ぼすことができる。言い換えれば、一定の成分を阻害または活性化することによって平衡を妨げることにより、有糸分裂に影響を及ぼす（例えば、中断させる）ことができる。同様のアプローチを用いて、有糸分裂を変化させることもできる。

【００８９】

好ましい実施態様では、本発明の化合物を用いて、有糸分裂紡錐体の形成をモジュレートし、そのようにして有糸分裂において長期細胞周期停止を生じさせる。本明細書において「モジュレート」とは、有糸分裂紡錐体の形成を変化させることを意味し、これには、紡錐体の形成を増加させることおよび減少させることが含まれる。本明細書において「有糸分裂紡錐体の形成」とは、有糸分裂キネシンにより微小管を双極性構造にすることを意味する。本明細書において「有糸分裂紡錐体機能障害」とは、有糸分裂の停止および単極

性紡錐体の形成を意味する。

【００９０】

本発明の化合物は、有糸分裂キネシンへの結合および／または有糸分裂キネシンの活性のモジュレーションに有用である。好ましい実施態様において、有糸分裂キネシンは、（米国特許第６，２８４，４８０号、カラム５に記載されているような）有糸分裂キネシンのｂｉｍＣサブファミリーのメンバーである。さらなる好ましい実施態様において、有糸分裂キネシンは、ヒトＫＳＰであるが、他の生物からの有糸分裂キネシンの活性も、本発明の化合物によってモジュレートすることができる。この文脈におけるモジュレートは、紡錐体極分離を増加または減少させることにより、有糸分裂紡錐体極の奇形を引き起こすこと、すなわち、有糸分裂紡錐体極を外に広げること、または有糸分裂紡錐体の形態学的混乱を別様に引き起こすことを意味する。これらのために、ＫＳＰの定義は、ＫＳＰの変異体および／またはフラグメントを包含する。１９９９年１０月２７日出願のＰＣＴ公開、国際公開公報第０１／３１３３５号：「細胞増殖モジュレータのスクリーニング方法および細胞増殖状態の診断方法（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ ｆｏｒ Ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ ｏｆ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ａｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｄｉａｇｎｏｓｉｎｇ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ Ｓｔａｔｅｓ）」参照。この公報は、その全文、本明細書に参照して組み込まれる。加えて、他の有糸分裂キネシンを本発明の化合物によって阻害することができる。

【００９１】

本発明の化合物は、細胞増殖性疾患を治療するために使用される。本明細書において提供する方法および組成物によって治療することができる疾病状態には、癌（下でさらに論じる）、自己免疫疾患、関節炎、移植片拒絶反応、炎症性腸疾患、医療処置（手術、血管形成術、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない）後に誘発される増殖が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、細胞が高または低増殖状態（異常状態）にないにもかかわらず、さらに治療を必要とすることがあることは、ご理解いただけよう。例えば、創傷治癒中、細胞は、「正常に」増殖され得るが、増殖の増進が望ましいこともある。同様に、上で論じたように、農業領域において、細胞は、「正常な」状態であり得るが、作物を強化するために、作物の成長を直接増進することによる、または作物に悪影響を及ぼす植物または生物の成長を抑制することによる増殖のモジュレーションが望まれることもある。従って、一つの実施態様において、本明細書における発明は、これらの疾患または状態のうちのいずれか一つに罹患しているまたは今にも罹患しそうな細胞または個体に対する適用を包含する。

【００９２】

本明細書において提供される化合物、組成物および方法は、特に、皮膚癌、乳癌、脳の癌、子宮頚癌、睾丸癌などの充実性腫瘍を含む癌の治療に有用であると思われる。さらに詳細には、本発明の化合物、組成物および方法により治療することができる癌には、以下のものが挙げられるが、それらに限定されない：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性肺癌（扁平上皮細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖器管：腎臓（腺癌、ウィルム腫瘍［腎石灰沈着症］、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝臓癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟

骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣細胞腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形性グリア芽細胞腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、婦人科系：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣癌［漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌腫］、顆粒膜－包膜細胞腫、セルトリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫［胎児性横紋筋肉腫］）、ファロピウス管（癌腫）、血液系：血液（骨髄性白血病［急性および慢性］、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、脊髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫［悪性リンパ腫］；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、色素性形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫。従って、本明細書で与えられている用語「癌性細胞」は、上で特定した状態のいずれか一つに罹患している細胞を包含する。

【００９３】

本発明の化合物は、米国特許第６，２８４，４８０号に記載されているようにｂｉｍＣキネシンサブグループの真菌類メンバーの活性をモジュレートすることによる抗真菌薬としても有用である。

【００９４】

本発明の化合物は、標準的な製薬学的実践に従って、医薬組成物中、単独でまたは好ましくは医薬適合性の担体、賦形剤もしくは希釈剤と併用で、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。本化合物は、経口投与または非経口投与（静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、皮下経路、直腸内経路および局所経路の投与を含む）することができる。

【００９５】

本明細書中で用いられる場合、用語「組成物」は、指定された成分を特定の量で含む製品、ならびに特定の成分を指定された量で組合せることによって直接または間接的に得られるあらゆる製品を包含するものと解釈する。

【００９６】

本活性成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ローゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、乳剤、硬質もしくは軟質カプセルまたはシロップもしくはエリキシルのような、経口使用に適する形態であり得る。経口使用を目的とした組成物は、医薬組成物の製造のための当該技術分野において公知のあらゆる方法に従って調製することができ、そうした組成物は、薬剤として洗練されている、味のよい製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存薬から成る群より選択された一つ以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性で医薬適合性の賦形剤との混合物で活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、微結晶性セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、コーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルーピロリドンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。これらの錠剤は、コーチングされていなくてもよいし、または不快な味を隠蔽するために、もしくは胃腸管の中での崩壊および吸収を遅らせ、その結果、長期にわたる持続作用を提供するために、公知の手法によりコーチングされていてもよい。例えば、ヒドロキシプロピルーメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味隠蔽材料、またはエチルセルロース、酢酸酪酸セルロースなどの時間遅延材料を利用することができる。

【００９７】

経口使用のための調合物は、活性成分を不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、

リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合する硬質ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分をポリエチレングリコールまたは油性媒体、例えば、ラッカセイ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合する軟質ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【００９８】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する賦形剤との混合物で活性材料を含有する。そうした賦形剤は、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル－ピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり、分散または湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチンであるか、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレンであるか、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノールであるか、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなど）であるか、エチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁液は、一つ以上の保存薬、例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルまたはｎ－プロピル、一つ以上の着色剤、一つ以上の着香剤、およびスクロース、サッカリンまたはアスパルテームなどの一つ以上の甘味剤を含有することもできる。

【００９９】

油性懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油に、または液体パラフィンなどの鉱物油に活性成分を懸濁させることにより調製することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。上に記載したものなどの甘味剤、および着香剤を添加して、味のよい経口製剤を生じることができる。これらの組成物は、ブチルヒドロキシアニソールまたはα－トコフェロールなどの酸化防止剤を添加することにより保存することができる。

【０１００】

水の添加による水性懸濁液の調製に適する分散性粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁化剤および一つ以上の保存薬との混合物で活性成分を提供する。適する分散または湿潤剤および懸濁化剤の例は、すでに上で述べたものである。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤および着色剤が存在してもよい。これらの組成物は、アルコルビン酸などの酸化防止剤を添加することにより保存することができる。

【０１０１】

本発明の医薬組成物は、水中油乳剤の形態であることもできる。油性相は、植物油、例えばオリーブ油またはラッカセイ油であってもよいし、鉱物油、例えば液体パラフィンであってもよいし、またはこれらの混合物であってもよい。適する乳化剤は、天然ホスファチド、例えば、大豆レシチン、および脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、および前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。前記乳剤は、甘味剤、着香剤および保存薬も含有し得る。

【０１０２】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて調合することができる。そうした調合物は、粘滑剤、保存薬、着香剤、着色剤および酸化防止剤も含有し得る。

【０１０３】

本医薬組成物は、無菌注射用水溶液の形態であることもできる。利用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張食塩液などがある。

【０１０４】

無菌注射用製剤は、活性成分が油性相に溶解している無菌注射用水中油型マイクロエマルジョンであることもできる。例えば、活性成分は、最初に大豆油とレシチンの混合物に

溶解することができる。その後、その油性溶液を水とグリセロールの混合物に導入し、処理して、マイクロエマルジョンを生成する。

【０１０５】

前記注射用溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射により患者の血流に導入することができる。あるいは、本化合物の循環濃度を一定に保つような方法で前記溶液またはマイクロエマルジョンを投与すると有利であり得る。そうした一定濃度を保つために、持続性静脈送達装置を利用することができる。そうした装置の一例は、Ｄｅｌｔｅｃ　ＣＡＤＤ－ＰＬＵＳ（商標）モデル５４００静脈ポンプである。

【０１０６】

本医薬組成物は、筋肉内投与および皮下投与のための無菌注射用水性または油性懸濁液の形態であることもできる。この懸濁液は、上で述べた適する分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用し、公知の技術に従って調合することができる。無菌注射用製剤は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液のような、非毒性で非経口投与に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液であり得る。加えて、無菌固定油が、溶媒または懸濁化媒体として適便に利用される。このために、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる無菌固定油を利用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用の製剤に使用される。

【０１０７】

式Ｉの化合物は、薬物を直腸内投与するための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、そのため直腸内で溶融して薬物を放出する適切な無刺激性賦形剤と薬物を混合物することにより調製することができる。そうした材料には、カカオ脂、グリセリンゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられる。

【０１０８】

局所使用には、式Ｉの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液などが利用される（この適用のために、局所適用は、口内洗浄およびうがいを包含するものとする）。

【０１０９】

本発明の化合物は、適する鼻腔内ビヒクルおよび送達装置の局所使用により、または当業者によく知られている経皮パッチの形態を使用する経皮経路により、鼻腔内形態で投与することができる。経皮送達系の形態で投与するために、その投薬量の投与は、勿論、その薬剤投与形核を通して間欠的ではなく継続的である。本発明の化合物は、カカオ脂、グリセリンゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどの基剤を使用して坐剤として送達することもできる。

【０１１０】

本発明の組成物をヒト被験者に投与する時、その日用量は、通常は処方する医師によって決定され、それは、一般に、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびにその患者の症状の重症度に従って変化する。

【０１１１】

一つの例示的な適用では、適量の化合物が、癌の治療を受けている哺乳動物に投与される。投与は、１日に体重１ｋｇあたり約０．１ｍｇから約６０ｍｇの間、好ましくは一日に体重１ｋｇあたり約０．５ｍｇから約４０ｍｇの間の量で行われる。

【０１１２】

本化合物は、公知の治療薬および抗癌剤との併用にも有用である。例えば、本化合物は、公知の抗癌剤との併用に有用である。本開示化合物と他の抗癌剤または化学療法薬との併用は、本発明の範囲内である。そうした薬剤の例は、Ｃａｎｃｅｒ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、Ｖ．Ｔ．ＤｅｖｉｔａおよびＳ．Ｈｅｌｌｍａｎ編集、第６版（２００１年２月１５日）、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ

Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓにおいて見出すことができる。当業者は、薬物の個々の性質および関係する癌を基に、薬物の併用が有用であることを識別することができる。そうした抗癌剤には、以下のものが挙げられる：エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、増殖抑制剤、プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤および他の血管形成抑制剤、細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、ならびに細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤。本化合物は、放射線療法とともに施すと、特に有用である。

【０１１３】

一つの実施態様において、本化合物は、以下のものを含む公知の抗癌剤と併用にも有用である：エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性剤、増殖抑制剤、プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、および他の血管形成抑制剤。

【０１１４】

「エストロゲン受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、エストロゲンのその受容体への結合に干渉するか、そうした結合を阻害す化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレータの例には、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、ＬＹ３５３３８１、ＬＹ１１７０８１、トレミフェン、フルベストラント、４－［７－（２，２－ジメチル－１－オキソプロポキシ－４－メチル－２－［４－［２－（１－ピペリジニル）エトキシ］フェニル］－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－フェニル－２，２－ジメチルプロパノエート、４，４’－ジヒドロキシベンゾフェノン－２，４－ジニトロフェニル－ヒドラゾン、およびＳＨ６４６が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１５】

「アンドロゲン受容体モジュレータ」は、そのメカニズムにかかわらず、アンドロゲンのその受容体への結合に干渉するか、そうした結合を阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレータの例には、フィナステリドおよび他の５α－レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾール、および酢酸アビラテロンが挙げられる。

【０１１６】

「レチノイド受容体モジュレータ」は、そのメカニズムにかかわらず、レチノイドのその受容体への結合に干渉するか、そうした結合を阻害する化合物を指す。そうしたレチノイド受容体モジュレータの例には、ベキサロテン、トレチノイン、１３－シス－レチノイン酸、９－シス－レチノイン酸、α－ジフルオロメチルオルニチン、ＩＬＸ２３－７５５３、トランス－Ｎ－（４’－ヒドロキシフェニル）レチンアミド、およびＮ－４－カルボキシフェニルレチンアミドが挙げられる。

【０１１７】

「細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤」は、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレータ、低酸素活性化性化合物、微小管抑制剤／微小管安定剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗物質；成体応答調節物質；ホルモン性／抗ホルモン性治療薬、造血性成長因子、モノクローナル抗体を標的にした治療薬、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤およびユビキチンリガーゼ阻害剤を含む、細胞死の原因となる、または主として細胞の機能化に直接干渉することにより細胞増殖を抑制する、または細胞収縮を抑制するか、細胞収縮に干渉する化合物を指す。

【０１１８】

細胞毒性剤の例には、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブロモダルシトール、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマ

イシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス－アミンジクロロ（２－メチル－ピリジン）白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、ＧＰＸ１００、四塩化（トランス、トランス、トランス）－ビス－ｍｕ－（ヘキサン－１，６－ジアミン）－ｍｕ－［ジアミン－白金（ＩＩ）］ビス［ジアミン（クロロ）白金（ＩＩ）］、ジアリジジニルスペルミン、三酸化砒素、１－（１１－ドデシルアミノ－１０－ヒドロキシウンデシル）－３，７－ジメチルキサンチン、ゾルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ビサントレン、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド、バルルビシン、アンルビシン、アンチネオプラストン、３’－デアミノ－３’－モルホリノ－１３－デオキソ－１０－ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルビシン、エリナフィド、ＭＥＮ１０７５５、および４－デメトキシ－３－デアミノ－３－アジリジニル－４－メチルスルホニル－ダウノルビシン（国際公開公報第００／５００３２号参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１９】

低酸素活性化性化合物の一例は、チラパザミンである。

【０１２０】

プロテオソーム阻害剤の例には、ラクタシスチンおよびＭＬＮ－３４１（Ｖｅｌｃａｄｅ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２１】

微小管抑制剤／微小管安定剤の例には、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、３’，４’－ジデヒドロ－４’－デオキシ－８’－ノルビンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、オーリスタチン、セマドチン、ＲＰＲ１０９８８１、ＢＭＳ１８４４７６、ビンフルニン、クリプトフィシン、２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロビンブラスチン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｌ－バリル－Ｌ－バリル－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル－Ｌ－プロピル－Ｌ－プロリン－ｔ－ブチルアミド、ＴＤＸ２５８、エポチロン類（例えば、米国特許第６，２８４，７８１号および同第６，２８８，２３７号参照）およびＢＭＳ１８８７９７が挙げられる。一つの実施態様において、エポチロン類は、本微小管阻害剤／微小管安定剤には包含されない。

【０１２２】

トポイソメラーゼ阻害剤の幾つかの例は、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、６－エトキシプロピオニル－３’，４’－Ｏ－エキソ－ベンジリデン－シャールトルーシン、９－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－ニトロピラゾロ［３，４，５－ｋｌ］アクリジン－２－（６Ｈ）プロパンアミン、１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：ｂ，７］－インドリジノ［１，２ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）ジオン、ルトテカン、７－［２－（Ｎ－イソプロピルアミノ）エチル］－（２０Ｓ）カンプトテシン、ＢＮＰ１３５０、ＢＮＰＩ１１００、ＢＮ８０９１５、ＢＮ８０９４２、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサン、２’－ジメチルアミノ－２’－デオキシ－エトポシド、ＧＬ３３１、Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－９－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－６Ｈ－ピリド［４，３－ｂ］カルバゾール－１－カルボキサミド、アスラクリン、（５ａ，５ａＢ，８ａａ，９ｂ）－９－［２－［Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－５－［４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシフェニル］－５，５ａ，６，８，８ａ，９－ヘキソヒドロフロ（３’，４’；６，７）ナフト（２，３－ｄ）－１，３－ジオキソール－６－オン、２，３－（メチレンジオキシ）－５－メチル－７－ヒドロキシ－８－メトキシベンゾ［ｃ］－フェナントリジニウム、６，９－ビス［（２－アミノエチル）アミノ］ベンゾ［ｇ］イソギノリン－５，１０－ジオン、５－（３－アミノプロピルアミノ）－７，１０－ジヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシエチルアミノメチル）－６Ｈ－ピラゾロ［４，５，１－ｄｅ］アクリジン－６－オン、Ｎ－［１－［２（ジエチルアミノ）エチルアミノ］－７－メトキシ－９－オキソ－９Ｈ－チオキサンテン－４－イルメチル］ホルムアミド、Ｎ－（２－（ジメチルアミノ

）エチル）アクリジン－４－カルボキサミド、６－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－ヒドロキシ－７Ｈ－インデノ［２，１－ｃ］キノリン－７－オン、およびジメスナである。

【０１２３】

有糸分裂キネシン、特にヒト有糸分裂キネシンＫＳＰの阻害剤の例は、ＰＣＴ国際公開公報第０１／３０７６８号および同第０１／９８２７８号、ならびに係属中の米国特許出願第６０／３３８，７７９号（２００１年１２月６日出願）、同第６０／３３８，３４４号（２００１年１２月６日出願）、同第６０／３３８，３８３号（２００１年１２月６日出願）、同第６０／３３８，３８０号（２００１年１２月６日出願）、同第６０／３３８，３７９号（２００１年１２月６日出願）および同第６０／３４４，４５３号（２００１年１１月７日出願）に記載されている。一つの実施態様において、有糸分裂キネシンの阻害剤には、ＫＳＰの阻害剤、ＭＫＬＰ１の阻害剤、ＣＥＮＰ－Ｅの阻害剤、ＭＣＡＫの阻害剤およびＲａｂ６－ＫＩＦＬの阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２４】

「有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤」には、オーロラキナーゼの阻害剤、（ＰＬＫ－１の特定の阻害剤の中では）Ｐｏｌｏ様キナーゼ（ＰＬＫ）の阻害剤、ｂｕｂ－１の阻害剤およびｂｕｂ－Ｒ１の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２５】

「増殖抑制剤」には、Ｇ３１３９、ＯＤＮ６９８、ＲＶＡＳＫＲＡＳ、ＧＥＭ２３１およびＩＮＸ３００１などのアンチセンスＲＮＡおよびＤＮＡオリゴヌクレオチド、ならびにエノシタビン、カルモフール、テガフール、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスフェート、ホステアビンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフール、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、２’－デオキシ－２’－メチリデンシチジン、２’－フルオロメチレン－２’－デオキシシチジン、Ｎ－［５－（２，３－ジヒドロ－ベンゾフリル）スルホニル］－Ｎ’－（３，４－ジクロロフェニル）尿素、Ｎ６－［４－デオキシ－４－［Ｎ２－［２（Ｅ），４（Ｅ）－テトラデカジエノイル］グリシルアミノ］－Ｌ－グリセロ－Ｂ－Ｌ－マンノ－ヘプトピラノシル］アデニン、アプリジン、エクテイナスシジン、トロキサシタビン、４－［２－アミノ－４－オキソ－４，６，７，８－テトラヒドロ－３Ｈ－ピリミジノ［５，４－ｂ］［１，４］チアジン－６－イル－（Ｓ）－エチル］－２，５－チエノイル－Ｌ－グルタミン酸、アミノプテリン、５－フルオロウラシル、アラノシン、１１－アセチル－８－（カルバモイルオキシメチル）－４－ホルミル－６－メトキシ－１４－オキサ－１，１１－ジアザテトラシクロ（７．４．１．０．０）－テトラデカ－２，４，６－トリエン－９－イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デキサロゾキサン、メチオニナーゼ、２’－シアノ－２’－デオキシ－Ｎ４－パルミトイル－１－Ｂ－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンおよびトラスツズマブなどの代謝拮抗物質が挙げられる。

【０１２６】

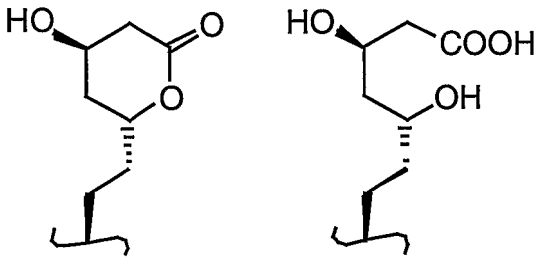
モノクローナル抗体を標的にした治療薬の例には、癌細胞特異的または標的細胞特異的モノクローナル抗体に結合した細胞毒性剤または放射性同位元素を有する治療薬が挙げられる。例には、Ｂｅｘｘａｒが挙げられる。

【０１２７】

「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤」は、３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル－ＣｏＡレダクターゼの阻害剤を指す。ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼの阻害活性を有する化合物は、当該技術分野においてよく知られているアッセイを使用して容易に特定することができる。例えば、米国特許第４，２３１，９３８号のカラム６および国際公開公報第８４／０２１３１号の３０～３３頁に記載されているまたは挙げられているアッセイを参照のこと。用語「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤」と「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼの阻害剤」は、本明細書中で用いられる時、同じ意味である。

【０１２８】
ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の例には、ロバスタチン（ＭＥＢＡＣＯＲ（登録商標）；米国特許第４，２３１，９３８号、同第４，２９４，９２６号および同第４，３１９，０３９号参照）、シムバスタチン（ＺＯＣＯＲ（登録商標）；米国特許第４，４４４，７８４号、同第４，８２０，８５０号および同第４，９１６，２３９号参照）、プラバスタチン（ＰＲＡＶＡＣＨＯＬ（登録商標）；米国特許第４，３４６，２２７号、同第４，５３７，８５９号、同第４，４１０，６２９号、同第５，０３０，４４７号および同第５，１８０，５８９号参照）、フルバスタチン（ＬＥＳＣＯＬ（登録商標）；米国特許５，３５４，７７２号、同第４，９１１，１６５号、同第、４，９２９，４３７号、同第５，１８９，１６４号、同第５，１１８，８５３号、同第５，２９０，９４６号および同第５，３５６，８９６号参照）、アトルバスタチン（ＬＩＰＩＴＯＲ（登録商標）；米国特許第５，２７３，９９５号、同第４，６８１，８９３号、同第５，４８９，６９１号および同第５，３４２，９５２号参照）およびセリバスタチン（リバスタチンおよびＢＡＹＣＨＯＬ（登録商標）としても知られている；米国特許第５，１７７，０８０号参照）を挙げることができるが、これらに限定されない。本方法に使用することができるこれらおよび追加のＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の構造式は、Ｍ．Ｙａｌｐａｎｉ，「コレステロール低下剤（Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ　Ｌｗｅｒｉｎｇ　Ｄｒｕｇｓ）」，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　＆　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ，８５－８９頁（１９９６年２月５日）の８７頁ならびに米国特許第４，７８２，０８４号および同第４，８８５，３１４号に記載されている。本明細書中で用いられる場合、用語「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤」は、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害活性を有する化合物のすべての医薬適合性のラクトンおよび開環酸形（すなわち、ラクトン環が開環されて遊離酸を形成している場合）ならびに塩およびエステル形を包含し、それ故、そうした塩、エステル、開環酸およびラクトン形の使用は、本発明の範囲に包含される。ラクトン部分およびその対応する開環酸形の実例を構造ＩおよびＩＩとして下に示す。

【０１２９】
【化３０】



ラクトン　　開環酸
Ⅰ　　Ⅱ

【０１３０】
開環酸形が存在し得るＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤では、塩およびエステル形をその開環酸から生成することができ、そうしたすべての形が、本明細書中で用いられる場合の用語「ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤」に包含される。一つの実施態様において、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤は、ロバスタチンおよびシムバスタチンから選択され、さらなる実施態様では、シムバスタチンである。本明細書において、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤に関しての用語「医薬適合性の塩」は、遊離酸と適する有機または無機塩基とのの反応によって一般に調製される本発明において利用される化合物の非毒性塩、特に、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛およびテトラメチルアンモニウムなどのカチオンから形成されるもの、ならびにアンモニア、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、クロリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールア

ミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、１－ｐ－クロロベンジル－２－ピロリジン－１’－イル－メチルベンズ－イミダゾール、ジエチルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどのアミンから形成される塩を意味するものとする。塩形のＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤のさらなる例には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、樟脳スルホン酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エディシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スズ酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシル酸塩、トリエチオダイド、および吉草酸塩を挙げることができるが、これらに限定されない。

【０１３１】

記載したＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤化合物のエステル誘導体は、温血動物の血流に吸収されるとその薬物形を放出するように分解し、その薬物に改善された治療効力を生じさせるプロドラッグとして作用することができる。

【０１３２】

「プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤」は、ファルネシル－蛋白質転移酵素（ＦＰＴアーゼ）、ゲラニルゲラニル－蛋白質転移酵素Ｉ型（ＧＧＰＴアーゼ－Ｉ）およびゲラニルゲラニル－蛋白質転移酵素ＩＩ型（ＧＧＰＴアーゼ－ＩＩ。Ｒａｂ　ＧＧＰＴアーゼとも呼ばれる）を含むプレニル－蛋白質転移酵素のいずれか一つまたはあらゆる組み合わせを阻害する化合物を指す。プレニル－蛋白質転移酵素阻害化合物の例には、（±）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、（－）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、（＋）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン、５（Ｓ）－ｎ－ブチル－１－（２，３－ジメチルフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－５－イミダゾリルメチル］－２－ピペラジノン、（Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－５－イミダゾリルメチル］－５－［２－（エタンスルホニル）メチル］－２－ピペラジノン、５（Ｓ）－ｎ－ブチル－１－（２－メチルフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－５－イミダゾリルメチル］－２－ピペラジノン、１－（３－クロロフェニル）－４－［１－（４－シアノベンジル）－２－メチル－５－イミダゾリルメチル］－２－ピペラジノン、１－（２，２－ジフェニルエチル）－３－［Ｎ－（１－（４－シアノベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イルエチル）カルバモイル］－ピペリジン、４－｛５－［４－ヒドロキシメチル－４－（４－クロロピリジン－２－イルメチル）－ピペリジン－１－イルメチル］－２－メチルイミダゾール－１－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛５－［４－ヒドロキシメチル－４－（３－クロロベンジル）－ピペリジン－１－イルメチル］－２－メチルイミダゾール－１－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛３－［４－（２－オキソ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）ベンジル］－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛３－［４－（５－クロロ－２－オキソ－２Ｈ－［１，２’］ビピリジン－５’－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－｛３－［４－（２－オキソ－２Ｈ－［１，２’］ビピリジン－５’－イルメチル］－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、４－［３－（２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルメチル）－３Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル｝ベンゾニトリル、１８，１９－ジヒドロ－

１９－オキソ－５Ｈ，１７Ｈ－６，１０：１２，１６－ジメテノ－１Ｈ－イミダゾ［４，３－ｃ］［１，１１，４］ジオキサアザシクロ－ノナデシン－９－カルボニトリル、（±）－１９，２０－ジヒドロ－１９－オキソ－５Ｈ－１８，２１－エタノ－１２，１４－エテノ－６，１０－メテノ－２２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ［４，３－ｋ］［１，６，９，１２］オキサトリアザ－シクロオクタデシン－９－カルボニトリル、１９，２０－ジヒドロ－１９－オキソ－５Ｈ，１７Ｈ－１８，２１－エタノ－６，１０：１２，１６－ジメテノ－２２Ｈ－イミダゾ［３，４－ｈ］［１，８，１１，１４］オキサトリアザシクロエイコシン－９－カルボニトリル、および（±）－１９，２０－ジヒドロ－３－メチル－１９－オキソ－５Ｈ－１８，２１－エタノ－１２，１４－エテノ－６，１０－メテノ－２２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ［４，３－ｋ］［１，６，９，１２］オキサ－トリアザシクロオクタデシン－９－カルボニトリルが挙げられる。

【０１３３】

プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤の他の例は、以下の公報および特許において見出すことができる：国際公開公報第９６／３０３４３号、同第９７／１８８１３号、同第９７／２１７０１号、同第９７／２３４７８号、同第９７／３８６６５号、同第９８／２８９８０号、同第９８／２９１１９号、同第９５／３２９８７号、米国特許第５，４２０，２４５号、同第５，５２３，４３０号、同第５，５３２，３５９号、同第５，５１０，５１０号、同第５，５８９，４８５号、同第５，６０２，０９８号、欧州特許公開第０　６１８　２２１号、同第０　６７５　１１２号、同第０　６０４　１８１号、同第０　６９６　５９３号、国際公開公報第９４／１９３５７号、同第９５／０８５４２号、同第９５／１１９１７号、同第９５／１２６１２号、同第９５／１２５７２号、同第９５／１０５１４号、米国特許第５，６６１，１５２号、国際公開公報第９５／１０５１５号、同第９５／１０５１６号、同第９５／２４６１２号、同第９５／３４５３５号、同第９５／２５０８６号、同第９６／０５５２９号、同第９６／０６１３８号、同第９６／０６１９３号、同第９６／１６４４３号、同第９６／２１７０１号、同第９６／２１４５６号、同第９６／２２２７８号、同第９６／２４６１１号、同第９６／２４６１２号、同第９６／０５１６８号、同第９６／０５１６９号、同第９６／００７３６号、米国特許第５，５７１，７９２号、国際公開公報第９６／１７８６１号、同第９６／３３１５９号、同第９６／３４８５０号、同第９６／３４８５１号、同第９６／３００１７号、同第９６／３００１８号、同第９６／３０３６２号、同第９６／３０３６３号、同第９６／３１１１１号、同第９６／３１４７７号、同第９６／３１４７８号、同第９６／３１５０１号、同第９７／００２５２号、同第９７／０３０４７号、同第９７／０３０５０号、同第９７／０４７８５号、同第９７／０２９２０号、同第９７／１７０７０号、同第９７／２３４７８号、同第９７／２６２４６号、同第９７／３００５３号、同第９７／４４３５０号、同第９８／０２４３６号、および米国特許第５，５３２，３５９号。血管形成におけるプレニル－蛋白質転移酵素阻害剤の役割の例については、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊ．ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ、３５巻、９号、１３９４－１４０１頁（１９９９）を参照のこと。

【０１３４】

「血管形成抑制剤」は、メカニズムにかかわらず、新しい血管の形成を抑制する化合物を指す。血管形成抑制剤の例には、チロシンキナーゼ受容体Ｆｌｔ－１（ＶＥＧＦＲ１）およびＦｌｋ－１／ＫＤＲ（ＶＥＧＦＲ２）の阻害剤などのチロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来、線維芽細胞由来または血小板由来成長因子の阻害剤、ＭＭＰ（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン－α、インターロイキン－１２、ペントサン多硫酸エステル、シクロオキシゲナーゼ阻害剤［アスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）ならびにセレコキシブおよびロフェコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ－２阻害剤（ＰＮＡＳ、８９巻、７３８４頁（１９９２）；ＪＮＣＩ、６９巻、４７５頁（１９８２）；Ａｒｃｈ．Ｏｐｔｈａｌｍｏｌ．、１０８巻、５７３頁（１９９０）；Ａｎａｔ．Ｒｅｃ．、２３８巻、６８頁（１９９４）；ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、３７２巻、８３頁（１９９５）；Ｃｌｉｎ．Ｏｒｔｈｏｐ．、３１３巻、７６頁（１９９５）；Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ

ｏｌ．、１６巻、１０７頁（１９９６）；Ｊｐｎ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、７５巻、１０５頁（１９９７）；Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．、５７巻、１６２５頁（１９９７）；Ｃｅｌｌ、９３巻、７０５頁（１９９８）；Ｉｎｔｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．、２巻、７１５頁（１９９８）；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７４巻、９１１６頁（１９９９））を含む］、ステロイド性抗炎症薬（コルチコステロイド、鉱質コルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾンなど）、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンＡ－４、スクアラミン、６－Ｏ－（クロロアセチル－カルボニル）－フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン－１、アンギオテンシンＩＩ拮抗薬（Ｆｅｒｎａｎｄｅｚら，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｈｉｎ．Ｍｅｄ．１０５：１４１－１４５（１９８５）参照）、およびＶＥＧＦに対する抗体（Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、１７巻、９６３－９６８頁（１９９９年１０月）；Ｋｉｍら，Ｎａｔｕｒｅ，３６２，８４１－８４４（１９９３）；国際公開公報第００／４４７７７号および同第００／６１１８６号参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３５】

血管形成を調節または抑制し、本発明の化合物と併用することもできる他の治療薬には、凝固およびフィブリン溶解系を調節または抑制する薬剤が挙げられる（Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｌａ．Ｍｅｄ．３８：６７９－６９２（２０００）における論評を参照のこと）。凝固およびフィブリン溶解経路を調節または阻害する薬剤の例には、ヘパリン（Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．８０：１０－２３（１９９８）参照）、低分子量ヘパリン、ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ拮抗薬（チロフィバンなど）、ワルファリン、トロンビン阻害剤およびカルボキシペプチダーゼＵ阻害剤（活性トロンビン活性化性フィブリン溶解阻害剤［ＴＡＦＩａ］の阻害剤としても知られている）（Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ．Ｒｅｓ．１０１：３２９－３５４（２００１）参照）が挙げられるが、これらに限定されない。ＴＡＦＩａ阻害剤は、米国特許出願第６０／３１０，９２７号（２００１年８月８日出願）および同第６０／３４９，９２５号（２００２年１月１８日出願）に記載されている。

【０１３６】

「細胞サイクルチェックポイントに干渉する薬剤」は、細胞サイクルチェックポイントシグナルを変換し、それによって癌細胞をＤＮＡ損傷薬に感作させるプロテインキナーゼを阻害する化合物を指す。そうした薬剤には、ＡＴＲ、ＡＴＭ、Ｃｈｋ１およびＣｈｋ２キナーゼならびにｃｄｋおよびｃｄｃキナーゼ阻害剤が挙げられ、具体的な例は、７－ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、ＣＹＣ２０２（Ｃｙｃｌａｓｅｌ）およびＢＭＳ－３８７０３２である。

【０１３７】

「細胞増殖および生存シグナリング経路の阻害剤」は、細胞表面受容体の下流のシグナル変換カスケードを阻害する化合物を指す。そうした薬剤には、セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（国際公開公報第０２／０８３０６４号、同第０２／０８３１３９号、同第０２／０８３１４０号および同第０２／０８３１３８号に記載されているようなＡｋｔの阻害剤が挙げられるが、それらに限定されない）、Ｒａｆキナーゼの阻害剤（例えば、ＢＡＹ－４３－９００６）、ＭＥＫの阻害剤（例えば、ＣＩ－１０４０およびＰＤ－０９８０５９）、ｍＴＯＲの阻害剤（例えば、Ｗｙｅｔｈ　ＣＣＩ－７７９）およびＰＩ３Ｋの阻害剤（例えば、ＬＹ２９４００２）が挙げられる。

【０１３８】

ＮＳＡＩＤとの併用は、効力あるＣＯＸ－２阻害剤であるＮＳＡＩＤの使用に関するものである。本明細書の意図として、ＮＳＡＩＤは、細胞またはミクロソームアッセイにより測定した時にＣＯＸ－２の阻害についてのIC_{50}が１μＭ以下であるならば、効力がある。

【０１３９】

本発明は、選択的ＣＯＸ－２阻害剤であるＮＳＡＩＤとの併用も包含する。本明細書の意図として、ＣＯＸ－２の選択的阻害剤であるＮＳＡＩＤは、細胞またはミクロソームア

ッセイにより評価されるＣＯＸ－１についてのＩＣ$_{50}$に対するＣＯＸ－２についてのＩＣ$_{50}$の比率により判断した時、少なくとも１００倍、ＣＯＸ－１よりＣＯＸ－２を阻害する特異性を有するものと定義される。そうした化合物には、１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５，４７４，９９５号、１９９９年1月１９日発行の同第５，８６１，４１９号、１９９９年１２月１４日発行の同第６，００１，８４３号、２０００年2月1日発行の同第６，０２０，３４３号、１９９５年4月２５日発行の同第５，４０９，９４４号、１９９５年7月２５日発行の同第５，４３６，２６５号、１９９６年7月１６日発行の同第５，５３６，７５２号、１９９６年8月２７日発行の同第５，５５０，１４２号、１９９７年2月１８日発行の同第５，６０４，２０６号、１９９７年１２月１６日発行の同第５，６９８，５８４号、１９９８年1月２０日発行の同第５，７１０，１４０号、１９９４年7月２１日発行の国際公開公報第９４／１５９３２号、１９９４年6月6日発行の米国特許第５，３４４，９９１号、１９９２年7月２８日発行の同第５，１３４，１４２号、１９９５年1月１０日発行の同第５，３８０，７３８号、１９９５年2月２０日発行の同第５，３９３，７９０号、１９９５年１１月１４日発行の同第５，４６６，８２３号、１９９７年5月２７日発行の同第５，６３３，２７２号および１９９９年8月3日発行の同第５，９３２，５９８号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。これらはすべて、本明細書に参照して組み込まれる。

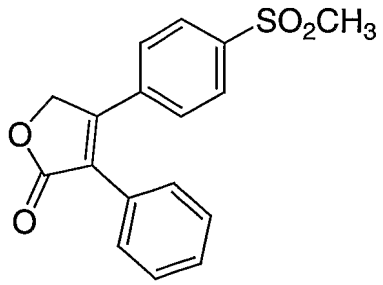
【０１４０】

本治療方法に特に有用であるＣＯＸ－２の阻害剤は、

下記３－フェニル－４－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－２－（５Ｈ）－フラノン：

【０１４１】

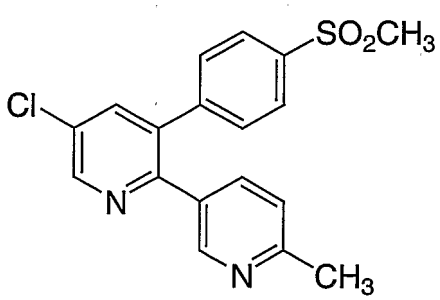
【化３１】



および下記５－クロロ－３－（４－メチルスルホニル）フェニル－２－（２－メチル－５－ピリジニル）ピリジン：

【０１４２】

【化３２】



またはそれらの医薬適合性の塩である。

【０１４３】

上に記載したＣＯＸ－２阻害剤化合物の調製についての一般的および具体的な合成手順は、１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５，４７４，９９５号、１９９９年1月１９日発行の同第５，８６１，４１９号および１９９９年１２月１４日発行の同第６，００

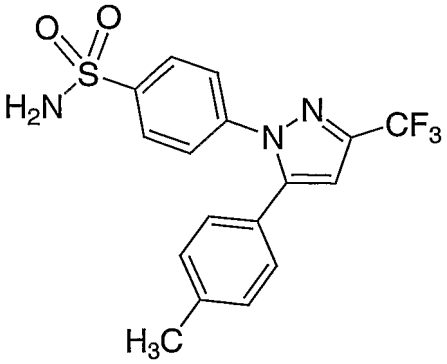
１，８４３号において見出せる。これらはすべて、本明細書に参照して組み込まれる。

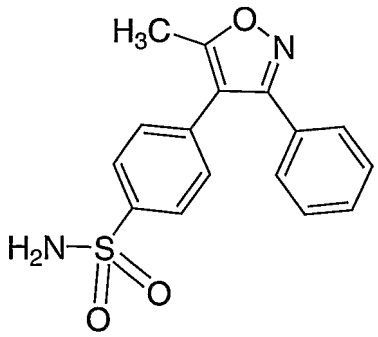
【０１４４】

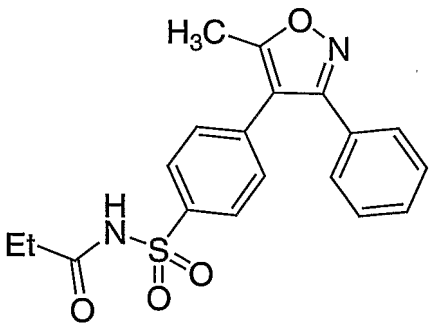
特異的ＣＯＸ－２阻害剤として記載されており、従って、本発明に有用である化合物には、以下のものまたはそれらの医薬適合性の塩が挙げられるが、これらに限定されない：

【０１４５】

【化３３】







【０１４６】

特異的ＣＯＸ－２阻害剤として記載されており、従って、本発明において有用である化合物、およびそれらの合成方法は、以下の特許、係属出願および公報において見出すことができる：１９９４年７月２１日発行の国際公開公報第９４／１５９３２号、１９９４年６月６日発行の米国特許第５，３４４，９９１号、１９９２年７月２８日発行の同第５，１３４，１４２号、１９９５年１月１０日発行の同第５，３８０，７３８号、１９９５年２月２０日発行の同第５，３９３，７９０号、１９９５年１１月１４日発行の同第５，４６６，８２３号、１９９７年５月２７日発行の同第５，６３３，２７２号、および１９９９年８月３日発行の同第５，９３２，５９８号。これらは、本明細書に参照して組み込まれる。

【０１４７】

特異的ＣＯＸ－２阻害剤であり、従って、本発明に有用である化合物、およびそれらの

合成方法は、以下の特許、係属出願および公報において見出すことができる：１９９５年１２月１２日発行の米国特許第５，４７４，９９５号、１９９９年１月１９日発行の同第５，８６１，４１９号、１９９９年１２月１４日発行の同第６，００１，８４３号、２０００年２月１日発行の同第６，０２０，３４３号、１９９５年４月２５日発行の同第５，４０９，９４４号、１９９５年７月２５日発行の同第５，４３６，２６５号、１９９６年７月１６日発行の同第５，５３６，７５２号、１９９６年８月２７日発行の同第５，５５０，１４２号、１９９７年２月１８日発行の同第５，６０４，２６０号、１９９７年１２月１６日発行の同第５，６９８，５８４号、および１９９８年１月２０日発行の同第５，７１０，１４０号。これらは、本明細書に参照して組み込まれる。

【０１４８】

血管形成抑制剤の他の例には、エドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、ＩＭ８６２、５－メトキシ－４－［２－メチル－３－（３－メチル－２－ブテニル）オキシラニル］－１－オキサスピロ［２，５］オクト－６－イル（クロロアセチル）カルバメート、アセチルジナナリン、５－アミノ－１－［［３，４－ジクロロ－４－（４－クロロベンゾイル）フェニル］メチル］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、ＣＭ１０１、スクアラミン、コンブレタスタチン、ＲＰＩ４６１０、ＮＸ３１８３８、硫酸化マンノペンタノースリン酸、７，７－（カルボニル－ビス［イミノ－ビス［イミノ－Ｎ－メチル］－４，２－ピロロカルボニルイミノ［Ｎ－メチル－４，２－ピロール］－カルボニルイミノ］－ビス－（１，３－ナフタレンジスルホネート）、および３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチレン］－２－インドリノン（ＳＵ５４１６）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４９】

上で用いられているような「インテグリン遮断薬」は、$\alpha_v\beta_3$インテグリンへの生理学的リガンドの結合に選択的に拮抗する、前記結合を選択的に抑制するまたは妨げる化合物、$\alpha_v\beta_5$インテグリンへの生理学的リガンドの結合に選択的に拮抗する、前記結合を選択的に抑制するまたは妨げる化合物、$\alpha_v\beta_3$インテグリンと$\alpha_v\beta_5$インテグリン両者への生理学的リガンドの結合に選択的に拮抗する、前記結合を選択的に抑制するまたは妨げる化合物、および毛細血管内皮細胞で発現された特定のインテグリン（複数を含む）の活性に拮抗する、前記活性を抑制するまたは妨げる化合物を指す。この用語は、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$および$\alpha_6\beta_4$インテグリンの拮抗作用も指す。この用語は、$\alpha_v\beta_3$、$\alpha_v\beta_5$、$\alpha_v\beta_6$、$\alpha_v\beta_8$、$\alpha_1\beta_1$、$\alpha_2\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$および$\alpha_6\beta_4$インテグリンのあらゆる組み合わせに対する拮抗作用も指す。

【０１５０】

チロシンキナーゼ阻害剤の幾つかの具体的な例には、Ｎ－（トリフルオロメチルフェニル）－５－メチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド、３－［（２，４－ジメチルピロール－５－イル）メチリデニル）インドリン－２－オン、１７－（アリルアミノ）－１７－デメトキシゲルダナマイシン、４－（３－クロロ－４－フルオロフェニルアミノ）－７－メトキシ－６－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］キナゾリン、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）－４－キナゾリンアミン、ＢＩＢＸ１３８２、２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－（ヒドロキシメチル）－１０－ヒドロキシ－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン、ＳＨ２６８、ゲニステイン、ＳＴＩ５７１、ＣＥＰ２５６３、スルホン酸４－（３－クロロフェニルアミノ）－５，６－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンメタン、４－（３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、４－（４’－ヒドロキシフェニル）アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン、ＳＵ６６６８、ＳＴＩ５７１Ａ、Ｎ－４－クロロフェニル－４－（４－ピリジルメチル）－１－フタラジンアミンおよびＥＭＤ１２１９７４が挙げられる。

【０１５１】

抗癌化合物以外の化合物との併用も、本方法に包含される。例えば、本特許請求化合物とＰＰＡＲ－γ（すなわち、ＰＰＡＲ－ガンマ）作動薬およびＰＰＡＲ－デルタ（すなわち、ＰＰＡＲ－デルタ）作動薬との併用は、一定の悪性疾患の治療に有用である。ＰＰＡＲ－γおよびＰＰＡＲ－δは、核ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γおよびδである。内皮細胞におけるＰＰＡＲ－γの発現および血管形成へのその関与は、文献で報告されている（Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９８；３１：９０９－９１３；Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９９；２７４：９１１６－９１２１；Ｉｎｖｅｓｔ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ．Ｓｃｉ．２０００；４１：２３０９－２３１７）。さらに最近では、ＰＰＡＲ－γ作動薬が、インビトロでＶＥＧＦに対する血管形成性応答を阻害することが証明されている。マウスでは、マレイン酸トログリタゾンとマレイン塩酸ロシグリタゾンの両方が、網膜新生血管形成の発現を阻害する（Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｍｏｌ．２００１；１１９：７０９－７１７）。ＰＰＡＲ－γ作動薬およびＰＰＡＲ－γ／α作動薬の例には、チアゾリジンジオン（ＤＲＦ２７２５、ＣＳ－０１１、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピログリタゾンなど）、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、ＧＷ２５７０、ＳＢ２１９９９４、ＡＲ－Ｈ０３９２４２、ＪＴＴ－５０１、ＭＣＣ－５５５、ＧＷ２３３１、ＧＷ４０９５４４、ＮＮ２３４４、ＫＲＰ２９７、ＮＰ０１１０、ＤＲＦ４１５８、ＮＮ６２２、ＧＩ２６２５７０、ＰＮＵ１８２７１６、ＤＲＦ５５２９２６、２－［（５，７－ジプロピル－３－トリフルオロメチル－１，２－ベンズイソオキサゾール－６－イル）オキシ］－２－メチルプロピオン酸（米国特許出願第０９／７８２，８５６号に開示されているもの）、および２（Ｒ）－７－（３－（２－クロロ－４－（４－フルオロフェノキシ）フェノキシ）プロポキシ）－２－エチルクロマン－２－カルボン酸（米国特許出願第６０／２３５，７０８号および同第６０／２４４，６９７号に開示されているもの）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５２】

本発明のもう一つの実施態様は、癌を治療するための本開示化合物と遺伝子療法との併用である。癌の治療に対する遺伝学的戦略の概要については、Ｈａｌｌら（Ａｍ Ｊ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ ６１：７８５－７８９，１９９７）およびＫｕｆｅら（Ｇａｎｃｅｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，第５版，８７６－８８９頁，ＢＣ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｈａｍｉｌｔｏｎ ２０００）を参照のこと。遺伝子療法は、何らかの腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用することができる。そうした遺伝子の例には、組換えウイルス媒介遺伝子伝達により送達することができるｐ５３（例えば、米国特許第６，０６９，１３４号参照）、ｕＰＡ／ｕＰＡＲ拮抗薬（「ｕＰＡ／ｕＰＡＲ拮抗薬のアデノウイルス媒介送達は、マウスにおける血管形成依存性腫瘍成長および播種を抑制する（Ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ａ ｕＰＡ／ｕＰＡＲ Ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ Ｓｕｐｐｒｅｓｓｅｓ Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ－Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｔｕｍｏｒ Ｇｒｏｗｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｓｅｍｉｎａｔｉｏｎ ｉｎ Ｍｉｃｅ）」，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ，１９９８年８月；５（８）：１１０５－１３）、およびインターフェロン・ガンマ（Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００：１６４：２１７－２２２）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５３】

本発明の化合物は、固有多剤耐性（ＭＤＲ）、特に、高レベルのトランスポーター蛋白質の発現を随伴するＭＤＲの阻害剤と併用で投与することもできる。そうしたＭＤＲ阻害剤には、ＬＹ３３５９７９、ＸＲ９５７６、ＯＣ１４４－０９３、Ｒ１０１９２２、ＶＸ８５３およびＰＳＣ８３３（バルスポダール）などのｐ－糖蛋白（Ｐ－ｇｐ）が挙げられる。

【０１５４】

本発明の化合物は、制吐薬と併用して、本発明の化合物の単独での使用または放射線療法との併用により生じうる急性、遅発性、晩期および先行嘔吐を含む悪心または嘔吐を治療することができる。嘔吐の予防または治療のために、本発明の化合物は、他の制吐薬、特に、ニューロキニン－１受容体拮抗薬；オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセ

トロンおよびザチセトロンなどの５ＨＴ３受容体拮抗薬；バクロフェンなどのＧＡＢＡＢ受容体作動薬；Ｄｅｃａｄｒｏｎ（デキサメタゾン）、Ｋｅｎａｌｏｇ、Ａｒｉｓｔｏｃｏｒｔ、Ｎａｓａｌｉｄｅ、Ｐｒｅｆｅｒｉｄ、Ｂｅｎｅｃｏｒｔｅｎ、または米国特許第２，７８９，１１８号、同第２，９９０，４０１号、同第３，０４８，５８１号、同第３，１２６，３７５号、同第３，９２９，７６８号、同第３，９９６，３５９号、同第３，９２８，３２６号および同第３，７４９，７１２号に開示されているような他のものなどのコルチコステロイド；フェノチアジン（例えば、プロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン）、メトクロプラミドまたはドロナビノールなどの抗ドーパミン作動薬と併用することができる。本化合物の投与によって生じ得る嘔吐の治療または予防には、ニューロキニン－１受容体拮抗薬、５ＨＴ３受容体拮抗薬およびコルチコステロイドから選択される制吐薬との併用療法が好ましい。

【０１５５】

本発明の化合物との併用に有用なニューロキニン－１受容体拮抗薬は、例えば、米国特許５，１６２，３３９号、同第５，２３２，９２９号、同第５，２４２，９３０号、同第５，３７３，００３号、同第５，３８７，５９５号、同第５，４５９，２７０号、同第５，４９４，９２６号、同第５，４９６，８３３号、同第５，６３７，６９９号、同第５，７１９，１４７号；欧州特許公開第０　３６０　３９０号、同第０　３９４　９８９号、同第０　４２８　４３４号、同第０　４２９　３６６号、同第０　４３０　７７１号、同第０　４３６　３３４号、同第０　４４３　１３２号、同第０　４８２　５３９号、同第０　４９８　０６９号、同第０　４９９　３１３号、同第０　５１２　９０１号、同第０　５１２　９０２号、同第０　５１４　２７３号、同第０　５１４　２７４号、同第０　５１４　２７５号、同第０　５１４　２７６号、同第０　５１５　６８１号、同第０　５１７　５８９号、同第０　５２０　５５５号、同第０　５２２　８０８号、同第０　５２８　４９５号、同第０　５３２　４５６号、同第０　５３３　２８０号、同第０　５３６　８１７号、同第０　５４５　４７８号、同第０　５５８　１５６号、同第０　５７７　３９４号、同第０　５８５　９１３号、同第０　５９０　１５２号、同第０　５９９　５３８号、同第０　６１０　７９３号、同第０　６３４　４０２号、同第０　６８６　６２９号、同第０　６９３　４８９号、同第０　６９４　５３５号、同第０　６９９　６５５号、同第
０　６９９　６７４号、同第０　７０７　００６号、同第０　７０８　１０１号、同第０　７０９　３７５号、同第０　７０９　３７６号、同第０　７１４　８９１号、同第０　７２３　９５９号、同第０　７３３　６３２号および同第０　７７６　８９３号；ＰＣＴ国際特許公開公報第９０／０５５２５号、同第９０／０５７２９号、同第９１／０９８４４号、同第９１／１８８９９号、同第９２／０１６８８号、同第９２／０６０７９号、同第９２／１２１５１号、同第９２／１５５８５号、同第９２／１７４４９号、同第９２／２０６６１号、同第９２／２０６７６号、同第９２／２１６７７号、同第９２／２２５６９号、同第９３／００３３０号、同第９３／００３３１号、同第９３／０１１５９号、同第９３／０１１６５号、同第９３／０１１６９号、同第９３／０１１７０号、同第９３／０６０９９号、同第９３／０９１１６号、同第９３／１００７３号、同第９３／１４０８４号、同第９３／１４１１３号、同第９３／１８０２３号、同第９３／１９０６４号、同第
９３／２１１５５号、同第９３／２１１８１号、同第９３／２３３８０号、同第９３／２４４６５号、同第９４／００４４０号、同第９４／０１４０２号、同第９４／０２４６１号、同第９４／０２５９５号、同第９４／０３４２９号、同第９４／０３４４５号、同第９４／０４４９４号、同第９４／０４４９６号、同第９４／０５６２５号、同第９４／０７８４３号、同第９４／０８９９７号、同第９４／１０１６５号、同第９４／１０１６７号、同第９４／１０１６８号、同第９４／１０１７０号、同第９４／１１３６８号、同第９４／１３６３９号、同第９４／１３６６３号、同第９４／１４７６７号、同第９４／１５９０３号、同第９４／１９３２０号、同第９４／１９３２３号、同第９４／２０５００号、同第９４／２６７３５号、同第９４／２６７４０号、同第９４／２９３０９号、同第

９５／０２５９５号、同第９５／０４０４０号、同第９５／０４０４２号、同第９５／０６６４５号、同第９５／０７８８６号、同第９５／０７９０８号、同第９５／０８５４９号、同第９５／１１８８０号、同第９５／１４０１７号、同第９５／１５３１１号、同第９５／１６６７９号、同第９５／１７３８２号、同第９５／１８１２４号、同第９５／１８１２９号、同第９５／１９３４４号、同第９５／２０５７５号、同第９５／２１８１９号、同第９５／２２５２５号、同第９５／２３７９８号、同第９５／２６３３８号、同第９５／２８４１８号、同第９５／３０６７４号、同第９５／３０６８７号、同第９５／３３７４４号、同第９６／０５１８１号、同第９６／０５１９３号、同第９６／０５２０３号、同第９６／０６０９４号、同第９６／０７６４９号、同第９６／１０５６２号、同第９６／１６９３９号、同第９６／１８６４３号、同第９６／２０１９７号、同第９６／２１６６１号、同第９６／２９３０４号、同第９６／２９３１７号、同第９６／２９３２６号、同第９６／２９３２８号、同第９６／３１２１４号、同第９６／３２３８５号、同第９６／３７４８９号、同第９７／０１５５３号、同第９７／０１５５４号、同第９７／０３０６６号、同第９７／０８１４４号、同第９７／１４６７１号、同第９７／１７３６２号、同第９７／１８２０６号、同第９７／１９０８４号、同第９７／１９９４２号および同第９７／２１７０２；ならびに英国特許公開第２　２６６　５２９号、同第２　２６８　９３１号、同第２　２６９　１７０号、同第２　２６９　５９０号、同第２　２７１　７７４号、同第２　２９２　１４４号、同第２　２９３　１６８号、同第２　２９３　１６９号および同第２　３０２　６８９号に充分に記載されている。そうした化合物の調製は、上述の特許および公報に充分に記載されている。これらの特許および公報は、本明細書に参照して組み込まれる。

【０１５６】

一つの実施態様において、本発明の化合物と併用するためのニューロキニン－１受容体拮抗薬は、米国特許第５，７１９，１４７号に記載されている２－（Ｒ）－（１－（Ｒ）－（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）エトキシ）－３－（Ｓ）－（４－フルオロフェニル）－４－（３－（５－オキソ－１Ｈ，４Ｈ－１，２，４－トリアゾロ）メチル）モルホリンまたはその医薬適合性の塩から選択される。

【０１５７】

本発明の化合物は、貧血に治療に有用な薬剤とともに投与することもできる。そうした貧血治療薬は、例えば、継続的赤血球生成受容体アクチベータ（ｃｏｎｔｉｎｕｏｕｓ　ｅｒｙｔｈｒｏｐｏｉｅｓｉｓ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ａｃｔｉｖａｔｏｒ）（エポエチンアルファなど）である。

【０１５８】

本発明の化合物は、好中球減少症の治療に有用な薬剤とともに投与することもできる。そうした好中球減少症治療薬は、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）などの好中球の生産および機能を調節する造血細胞成長因子である。Ｇ－ＣＳＦの例には、フィルグラスチンが挙げられる。

【０１５９】

本発明の化合物は、レバミソール、イソプリノシンおよびＺａｄａｘｉｎなどの免疫強化薬とともに投与することもできる。

【０１６０】

故に、本発明の範囲は、

１）エストロゲン受容体モジュレータ、

２）アンドロゲン受容体モジュレータ、

３）レチノイド受容体モジュレータ、

４）細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、

５）増殖抑制剤、

６）プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤、

７）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、

８）ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、

９）逆転写酵素阻害剤、
１０）血管形成抑制剤／細胞増殖抑制剤、
１１）ＰＰＡＲ－γ作動薬、
１２）ＰＰＡＲ－δ作動薬、
１３）固有多剤耐性の抑制剤、
１４）制吐薬、
１５）貧血の治療に有用な薬剤、
１６）好中球減少症の治療に有用な薬剤、
１７）免疫強化剤、
１８）細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、および
１９）細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤
から選択される第二化合物と本特許請求化合物のとの併用を包含する。

【０１６１】

本発明の化合物に関して、用語「投与」およびその変形（例えば、化合物を「投与すること」）は、その必要がある哺乳動物の系に本化合物または本化合物のプロドラッグを導入することを意味する。本発明の化合物またはそのプロドラッグを一つ以上の他の活性薬剤（例えば、細胞毒性剤など）と併用で与える時、「投与」およびその変形は、各々、本化合物またはそのプロドラッグおよび他の薬剤の同時および逐次的導入を包含するものと理解される。

【０１６２】

本明細書中で用いられる場合、用語「組成物」は、指定された成分を指定された量で含む製品、ならびに指定された成分を指定された量で組合せることによって直接または間接的に得られるあらゆる製品を包含するものと解釈する。

【０１６３】

本明細書中で用いられる場合、用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床家によって探求される、組織、系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を惹起する活性化合物または製剤の量を意味する。

【０１６４】

用語「癌を治療すること」または「癌の治療」は、癌性状態に苦しむ哺乳動物への投与を指し、また、癌性細胞を殺すことによりその癌性状態を緩和する作用を指すが、結果的に癌の成長および／または転移の阻害をもたらす作用も指す。

【０１６５】

一つの実施態様において、前記第二化合物として使用することができる血管形成抑制剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来成長因子の阻害剤、線維芽細胞由来成長因子の阻害剤、血小板由来成長因子の阻害剤、ＭＭＰ（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン－α、インターロイキン－１２、ペントサン多硫酸エステル、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンＡ－４、スクアラミン、６－Ｏ－（クロロアセチル－カルボニル）－フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン－１、またはＶＥＧＦに対する抗体から選択される。一つの実施態様において、エストロゲン受容体モジュレータは、タモキシフェンまたはラロキシフェンである。

【０１６６】

放射線療法と併用で、および／または
１）エストロゲン受容体モジュレータ、
２）アンドロゲン受容体モジュレータ、
３）レチノイド受容体モジュレータ、
４）細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、
５）増殖抑制剤、
６）プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤、
７）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、

８）ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、
９）逆転写酵素阻害剤、
１０）血管形成抑制剤、
１１）ＰＰＡＲ－γ作動薬、
１２）ＰＰＡＲ－δ作動薬、
１３）固有多剤耐性の抑制剤、
１４）制吐薬、
１５）貧血の治療に有用な薬剤、
１６）好中球減少症の治療に有用な薬剤、
１７）免疫強化剤、
１８）細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、および
１９）細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤
から選択される化合物と併用で治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む癌の治療方法も、本特許請求の範囲に包含される。

【０１６７】

また、本発明のさらにもう一つの実施態様は、治療有効量の式Ｉの化合物をパクリタキセルまたはトラスツズマブと併用で投与することを含む癌の治療方法である。

【０１６８】

本発明は、治療有効量の式Ｉの化合物をＣＯＸ－２阻害剤と併用で投与することを含む癌の治療または予防方法をさらに包含する。

【０１６９】

本発明は、治療有効量の式Ｉの化合物および
１）エストロゲン受容体モジュレータ、
２）アンドロゲン受容体モジュレータ、
３）レチノイド受容体モジュレータ、
４）細胞毒性剤／細胞増殖抑制剤、
５）増殖抑制剤、
６）プレニル－蛋白質転移酵素阻害剤、
７）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、
８）ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、
９）逆転写酵素阻害剤、
１０）血管形成抑制剤、
１１）ＰＰＡＲ－γ作動薬、
１２）ＰＰＡＲ－δ作動薬、
１３）細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、ならびに
１４）細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤
から選択される化合物を含む、癌の治療または予防に有用な医薬組成物も包含する。

【０１７０】

本発明は、ＫＳＰに結合する他の化合物をスクリーニングするための方法における本化合物の使用をさらに包含する。ＫＳＰキネシンに結合する化合物のスクリーニング方法において本発明の化合物を利用するには、ＫＳＰを支持体と結合させ、それから本発明の化合物（有糸分裂剤である）をそのアッセイに加える。あるいは、本発明の化合物を支持体に結合させ、それからＫＳＰを加える。新規結合剤を探索することができる種類の化合物には、特異的抗体、ケミカルライブラリのスクリーニングで特定された人工結合剤、ペプチド類似体などが挙げられる。ヒト細胞に対する毒性が低い候補薬についてのスクリーニングアッセイには特に関心が集まっている。この目的で、標識インビトロ蛋白質－蛋白質結合測定法、電気泳動移動度推移分析法、蛋白質結合の免疫学的検定法、官能基分析法（リン酸化検定法など）およびこれらに類するものを含む多種多様なアッセイを使用することができる。

【０１７１】

ＫＳＰへの有糸分裂剤の結合の判定は、数多くの方法で行うことができる。特に好ましい実施態様では、有糸分裂剤（本発明の化合物）を例えば蛍光または放射性部分で標識し、結合を直接判定する。例えば、これは、固体支持体にＫＳＰの全部または一部を結合させて、標識した有糸分裂剤（例えば、少なくとも一つの原子が検出可能な同位体によって置換されている本発明の化合物）を添加し、過剰な試薬を洗い落として、標識量がその固体支持体上に存在するか否かを判定することにより行うことができる。当該技術分野において公知であるような様々なブロッキング段階および洗浄段階を用いることができる。

【０１７２】

本明細書における「標識されている」とは、化合物が、検出可能なシグナル、例えば、放射性同位元素、蛍光標識、酵素、抗体、磁性粒子などの粒子、化学発光標識、または特異的結合分子などを生じる標識で直接または間接的に標識されていることを意味する。特異的結合分子には、ビオチンとストレプタビジン、ジゴキシンと抗ジゴキシンなどのペアが挙げられる。特異的結合メンバーについては、上で概説した公知の手順に従って、検出のために提供される分子で相補的メンバーを正常に標識することとなる。その標識が、検出可能なシグナルを直接または間接的に生じることができるのである。

【０１７３】

一部の実施態様では、成分のうちの一つだけを標識する。例えば、キネシン蛋白質は、^{125}Ｉを使用してチロシン位を標識してもよいし、蛍光体で標識してもよい。あるいは、一つ以上の成分を異なる標識で標識することができる。例えば、蛋白質には^{125}Ｉを使用し、有糸分裂剤には蛍光体を使用して標識することができる。

【０１７４】

本発明の化合物を競争剤として使用して、さらなる候補薬をスクリーニングすることができる。本明細書中で用いられる場合、「生物活性候補薬」もしくは「候補薬」または文法的同義語は、生物活性について試験されるあらゆる分子、例えば、蛋白質、オリゴペプチド、小さな有機分子、多糖類、ポリヌクレオチドなどを表す。それらは、細胞増殖の表現型、または核酸配列と蛋白質配列の両方を含む細胞増殖配列の発現を直接または間接的に変化させることができるものであり得る。他の場合、細胞増殖蛋白質の結合および／または活性の変化をスクリーニングする。この種のスクリーニングは、微小管が存在する状態で行われることもあるし、または不在の状態で行われることもある。蛋白質の結合また活性をスクリーニングする場合、特定の蛋白質、例えば、微小管などの高分子構造、およびＡＴＰなどのエネルギー源に結合することが既にわかっている分子は、好ましい実施態様には含まれない。本明細書におけるアッセイの好ましい実施態様には、本明細書において「外因性」薬剤と呼ばれる、その内因性の自然な状態の細胞増殖蛋白質には結合しない候補薬が含まれる。もう一つの好ましい実施態様では、さらに、ＫＳＰに対する抗体が外因性薬剤に含まれない。

【０１７５】

候補薬は、非常に多数の化学種を包含し得るが、典型的には、有機分子、好ましくは、分子量が１００ダルトンより大きく、２，５００ダルトン未満の小さな有機化合物である。候補薬は、蛋白質との構造的相互作用特に、水素結合および親油結合に必要な官能基を含み、典型的には、少なくとも一つのアミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテルまたはカルボキシル基、好ましくは、少なくとも二つの官能基を含む。多くの場合、候補薬は、一つ以上の上記官能基で置換されている環状炭素または複素環式構造および／または芳香族もしくは多芳香族構造を含む。候補薬は、生体分子の中にも見いだされ、そうした生体分子には、ペプチド、サッカリド、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、誘導体、構造類似体またはそれらの組み合わせが挙げられる。ペプチドが、特に好ましい。

【０１７６】

候補薬は、合成および天然化合物のライブラリを含む多種多様な供給源から得ることができる。例えばランダム化オリゴヌクレオチドの発現を含む、非常に多数の手段を、多種多様な有機化合物および生体分子のランダムおよび指向性合成に利用することができる。あるいは、細菌、真菌、植物および動物のエキスの形態の天然化合物のライブラリを利用

することができ、または容易に生成することができる。さらに、天然または合成ライブラリおよび化合物は、通常の化学的、物理的および生化学的手段により容易に修飾される。既知の薬剤を、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化などの指向性またはランダムな化学修飾に付して、構造類似体を生成することができる。

【０１７７】

競合スクリーニングアッセイは、第一サンプルでＫＳＰと候補薬を併用することにより行うことができる。第二サンプルは、有糸分裂剤、ＫＳＰおよび候補薬を含む。これは、微小管が存在する状態で行ってもよいし、不在の状態で行ってもよい。候補薬物の結合を両方の薬物について測定して、その二つのサンプル間の結合の変化、すなわち相違が、ＫＳＰへの結合が可能であり、その活性をモジュレートする可能性を秘めている薬剤の存在を示す。すなわち、第二サンプルにおけるその候補薬の結合が、第一サンプルとは異なる場合、その候補薬は、ＫＳＰに結合することができる。

【０１７８】

好ましい実施態様では、候補薬の結合は、競合結合アッセイの使用により判定する。この実施態様において、競合剤は、抗体、ペプチド、結合パートナー、配位子などのＫＳＰに結合することがわかっている結合部分である。一定の状況下では、候補薬とその結合部分の間などに競合的結合があり、その結合部分がその候補薬に置き換わることもある。

【０１７９】

一つの実施態様では、候補薬を標識する。先ず、候補薬もしくは競合剤またはそれら両方を、存在する場合にはその結合を可能ならしめるに足る時間、ＫＳＰに付加させる。最適な活性を促進するあらゆる温度、典型的には約４℃と約４０℃の間の温度で、インキュベーションを行ってもよい。

【０１８０】

最適な活性のためにインキュベーション時間を選択するが、高速で高処理能のスクリーニングを助長するようにインキュベーション時間を最適化してもよい。典型的には、０．１時間と１時間の間で充分である。過剰な試薬は、一般には除去するか、洗い流す。その後、第二成分を添加し、標識成分の存在または不在を追跡して、結合を指摘する。

【０１８１】

好ましい実施態様では、競合剤を先ず添加し、その後、候補薬を添加する。競合剤の置換は、その候補薬がＫＳＰに結合していること、従って、その候補薬が、ＫＳＰに結合することができ、ＫＳＰの活性をモジュレートする可能性を秘めていることの指標である。この実施態様では、いずれの成分を標識してもよい。従って、例えば、競合剤を標識する場合、洗浄溶液中の標識の存在が、その薬剤による置換を示す。あるいは、候補薬を標識する場合、支持体上に標識の存在が、置換を示す。

【０１８２】

別の実施態様では、候補薬を先ず添加し、インキュベーションして、洗浄し、その後、競合剤を添加する。競合剤による結合の不在は、その候補薬が、より高い親和性でＫＳＰに結合することを示す。従って、候補薬を標識した場合、競合剤の結合がないことと併せて支持体上の標識の存在によって、その候補薬がＥＫＳＰに結合できることが示されると言える。

【０１８３】

ＫＳＰの結合部位を特定することは、価値あることと言える。これは、様々な方法で行うことができる。一つの実施態様では、ＫＳＰが有糸分裂剤に結合していると確認されたら、ＫＳＰをフラグメント化するか、修飾し、アッセイを繰り返して、結合に必要な成分を特定する。

【０１８４】

モジュレーションは、上記のとおり候補薬をＫＳＰと併せる段階およびＫＳＰの生物学的活性の変化を測定する段階を含む、ＫＳＰの活性をモジュレートすることができる候補薬についてのスクリーニングによって検定する。従って、この実施態様において、候補薬は、ＫＳＰに結合すること（とはいえ、これは必要でないこともある）と、本明細書中で

定義されているようなその生物学的または生化学的活性を変化させることの両方をなすものでなければならない。本方法は、一般に上で概説したような、細胞周期分布の変化、細胞生存率の変化について、または有糸分裂紡錘体の存在、形態、活性、分布もしくは量について、細胞をインビトロでスクリーニングする方法、インビボでスクリーニング方法、両者を包含する。

【０１８５】

あるいは、示差スクリーニングを使用して、天然ＫＳＰには結合するが、修飾されたＫＳＰには結合できない候補薬を特定することができる。

【０１８６】

アッセイには陽性対照および陰性対照を使用することができる。統計学的に有意な結果を得るためには、好ましくはすべての対照および試験サンプルについて少なくとも三回一組で行う。すべてのサンプルを、その薬剤がその蛋白質に結合するために充分な時間、インキュベートする。インキュベーション後、すべてのサンプルを洗浄して、非特異的結合材料をなくし、結合している、一般には標識された薬剤の量を測定する。例えば、放射性標識を利用す場合、サンプルをシンチレーションカウンタでカウントして、結合している化合物の量を決定する。

【０１８７】

様々な他の薬剤をスクリーングアッセイに含めることができる。これらには、最適な蛋白質－蛋白質結合を促進する、および／または非特異的もしくはバックグラウンド相互作用を低下させるために使用することができる、塩、天然蛋白質、例えばアルブミン、界面活性剤などのような薬剤が挙げられる。プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌剤などの、そのアッセイの有効性を別様に改善する試薬も使用することができる。成分の混合物は、必要な結合を生じるあらゆる順番で添加することができる。

【０１８８】

本発明のこれらおよび他の側面は、本明細書にある教示から明らかとなる。

【０１８９】

アッセイ

実施例に記載されている本発明の化合物を下記のアッセイにより試験して、キネシン阻害活性を有することが判明した。他のアッセイは、文献で知られており、当業者は、それらを容易に行うことができる（例えば、ＰＣＴ公開、国際公開公報第０１／３０７６８号、２００１年５月３日、１８～２２頁参照）。

【０１９０】

１．キネシンＡＴＰアーゼインビトロアッセイ

ヒトポリ－ヒスチジン標識ＫＳＰモータードメイン（ＫＳＰ（３６７Ｈ））のクローニングおよび発現

ｐＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔ完全長ヒトＫＳＰ構成体（Ｂｌａｎｇｙら，Ｃｅｌｌ，８３巻，１１５９－１１６９頁，１９９５）をテンプレートとして使用するＰＣＲにより、ヒトＫＳＰモータードメイン構成体を発現するためのプラスミドをクローニングした。そのＮ末端プライマー５’－ＧＣＡＡＣＧＡＴＴＡＡＴＡＴＧＧＣＧＴＣＧＣＡＧＣＣＡＡＡＴＴＣＧＴＣＴＧＣＧＡＡＧ（配列番号１）およびＣ末端プライマー５’－ＧＣＡＡＣＧＣＴＣＧＡＧＴＣＡＧＴＧＡＴＧＡＴＧＧＴＧＧＴＧＡＴＧＣＴＧＡＴＴＣＡＣＴＴＣＡＧＧＣＴＴＡＴＴＣＡＡＴＡＴ（配列番号２）を使用して、モータードメインおよびネックリンカー領域を増幅した。そのＰＣＲ産物をＡｓｅＩおよびＸｈｏＩで消化して、ｐＲＳＥＴａのＮｄｅＩ／ＸｈｏＩ消化産物（Ｉｎｖｉｔｏｒｏｂｅｎ）にライゲートし、形質転換させてＥ．ｃｏｌｉ　ＢＬ２１（ＤＥ３）にした。

【０１９１】

OD_{600}が０．５になるまで３７℃細胞を成長させた。その培地を室温に冷却した後、１００μＭのＩＰＴＧでＫＳＰの発現を誘発し、一晩インキュベーションを継続した。遠心分離によって細胞をペレットにして、氷冷ＰＢＳで一回洗浄した。ペレットを急速冷凍し、－８０℃で保管した。

【０１９２】
蛋白質の精製
細胞ペレットを氷の上で解凍し、溶解バッファ（５０ｍＭ　Ｋ－ＨＥＰＥＳ（ｐＨ８．０）、２５０ｍＭ　ＫＣｌ、０．１％Ｔｗｅｅｎ、１０ｍＭイミダゾール、０．５ｍＭ　Ｍｇ－ＡＴＰ、１ｍＭ　ＰＭＳＦ、２ｍＭベンズイミジン、１ｘ完全プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ））に再び浮遊させた。細胞浮遊液を１ｍｇ／ｍＬのリゾチームおよび５ｍＭのβ－メルカプトエタノールとともに氷上で１０分間インキュベートし、その後、超音波処理をした（３ｘ３０秒）。その後の手順はすべて、４℃で行った。溶解産物を４０，０００ｘｇで４０分間、遠心分離した。上清を希釈して、バッファＡ（５０ｍＭ　Ｋ－ＨＥＰＥＳ（ｐＨ６．８）、１ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、１０μＭ　Ｍｇ－ＡＴＰ、１ｍＭ　ＤＴＴ）中、ＳＰセファロースカラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、５ｍＬカートリッジ）に装入し、バッファＡ中、ＫＣｌの０から７５０ｍＭの勾配で溶離した。ＫＳＰを含有する画分をプールし、Ｎｉ－ＮＴＡ樹脂（Ｑｉａｇｅｎ）とともに一時間インキュベートした。その樹脂をバッファＢ（ＰＭＳＦおよびプロテアーゼ阻害剤カクテルをマイナスした溶解バッファ）で三回洗浄し、その後、１５分インキュベートして、バッファＢで洗浄した。最後に、その樹脂をインキュベートし、１５分間、バッファＣ（ｐＨ６．０であること以外はバッファＢと同じもの）で三回洗浄して、カラムに注入した。ＫＳＰを溶離バッファ（ＫＣｌが１５０ｍＭで、イミダゾールが２５０ｍＭであること以外はバッファＢと同一のもの）で溶離した。ＫＳＰ含有画分をプールし、スクロース中１０％にして、－８０℃で保管した。
【０１９３】
ウシの脳から単離したチューブリンから微小管を用意する。１ｍｇ／ｍＬの精製したチューブリン（＞９７％。ＭＳＰ非含有）を、ＢＲＢ８０バッファ（８０ｍＭＫ－ＰＩＰＥＳ、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、１ｍＭ　$MgCl_2$、ｐＨ６．８のもの）中、１０μＭ　パクリタキセル、１ｍＭ　ＤＴＴ、１ｍＭ　ＧＴＰの存在下、３７℃で重合する。得られた微小管を、超遠心分離して、上清を除去することにより、非重合チューブリンと分離する。微小管を含有するペレットを、ＢＲＢ８０中、１０μＭのパクリタキセル、１ｍＭのＤＴＴ、５０μｇ／ｍＬのアンピシリンおよび５μｇ／ｍＬのクロロラムフェニコールに穏やかに再浮遊させる。
【０１９４】
８０ｍＭのＫ－ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．０）、１ｍＭのＥＧＴＡ、１ｍＭのＤＴＴ、１ｍＭの$MgCl_2$および５０ｍＭのＫＣｌを含有するバッファ中、２３℃で、キネシンモータードメインを微小管、１ｍＭのＡＴＰ（１：１　$MgCl_2$：Ｎａ－ＡＴＰ）および化合物とともにインキュベートする。８０ｍＭ　ＨＥＰＥＳと５０ｍＭ　ＥＤＴＡの最終バッファ組成物での２から１０倍希釈により（あるいは、反応量の停止バッファ（１．８Ｍ　ＫＣｌと５０ｍＭ　ＥＤＴＡ）の１：１添加で）、その反応を停止する。１．５倍量のクエンチＣを添加する（例えば、４０μＬの反応量＋４０μＬの停止バッファの混合物に、その後、１２０μＬのクエンチＣ添加する）ことによるキナルジンレッド／モリブデン酸アンモニウムアッセイにより、ＡＴＰ加水分解反応からの遊離リン酸塩を測定する。クエンチＡは、０．１ｍｇ／ｍＬのキナルジンレッドおよび０．１４％のポリビニルアルコールを含有し、クエンチＢは、１．１５Ｍの硫酸中、１２．３ｍＭのモリブデン酸アンモニウム・四水和物を含有する。クエンチＣは、クエンチＡ：クエンチＢの比率２：１のものである。その反応物を５から１０分間、２３℃でインキュベートし、リン酸塩－モリブデン酸塩複合体の吸収を５４０ｎｍで測定する。
【０１９５】
実施例の中の化合物１－６、２－６から２－１４、３－２、４－２から４－７、５－４、６－１から６－７、７－２、８－２、９－１、１０－１から１０－３、１１－１、１２－１、１３－１、１４－１から１４－２、１５－１から１５－８６、１６－１から１６－１６、１７－５から１７－１３、１８－４、１８ａ－６、１８ｂ－８、１８－５から１８－１６、１９－２から１９－１５、２０－１０から２０－１１、２１－４から２１－７、

２２－１から２２－８、２４－１から２４－９、２５－２から２５－１６、２６－２から２６－７、２７－２から２７－７、２８－２から２８－１８、２９－５から２９－１４、３０－２から３０－２１、３１－２から３１－３、３２－３から３２－３、３３－１から３３－６、３３４－２から３４－１１、３５－２から３５－１１、３６－２から３６－６、３７－１から３７－８、３８－１、３９－２から３９－８、４０－２から４０－８および４１－２から４１－４を上記アッセイで試験し、$IC_{50} \leq 50\mu M$を有することが判明した。

【０１９６】

ＩＩ．細胞増殖アッセイ

細胞を、９６ウエル組織培養皿に、２４、４８および７２時間の経過に伴って対数成長することができる密度でプレーティングし、一晩付着させる。翌日、１０点、二分の一ログ滴定ですべてのプレートに化合物を添加する。各滴定系列は、三回一組で行い、このアッセイを通して一定のＤＭＳＯ濃度０．１％を維持する。０．１％ＤＭＳＯのみの対照も含める。血清非含有培地で各化合物の希釈系列を作る。このアッセイにおける最終血清濃度は、培地量２００μＬ中５％である。薬物添加の２４、４８および７２時間後に、滴定プレート上の各サンプルおよび対照ウエルに、２０μＬのＡｌａｍａｒブルー染色試薬を添加し、３７℃でのインキュベーションに戻す。６から１２時間後、Ａｌｍａｒブルーの蛍光を、励起波長５３０から５６０ｎｍ、放射波長５９０ｎｍを用い、ＣｙｔｏＦｌｏｕｒ　ＩＩプレートリーダーで分析する。

【０１９７】

ｘ軸に化合物濃度をプロットし、ｙ軸に各滴定点についての平均細胞成長阻害率をプロットすることにより、細胞毒性EC_{50}を導出する。ビヒクルのみで処理した対照ウエル内の細胞の成長をこのアッセイの１００％成長と定義し、化合物で処理した細胞の成長をこの値と比較する。所有権を有する社内ソフトウエアを使用して、４パラメータ算定曲線への当てはめにより細胞毒性率の値および屈曲点を計算する。細胞毒性率は、次のように定義する：

毒性％：（蛍光$_{対照}$）－（蛍光$_{サンプル}$）ｘ１００ｘ（蛍光$_{対照}$）$^{-1}$

屈曲点は、その細胞毒性EC_{50}として報告される。

【０１９８】

ＩＩＩ．ＦＡＣＳによる有糸分裂停止およびアポトーシスの評価

ＦＡＣＳ分析を使用して、処理した細胞集団中のＤＮＡ含量を測定することにより、細胞の有糸分裂を停止させる、およびアポトーシスを誘導する化合物の能力を評価する。６ｃｍ^{2}の組織培養皿あたり細胞数１．４ｘ１０^{6}の密度で細胞を播種し、一晩放置して付着させる。その後、細胞をビヒクル（０．１％ＤＭＳＯ）または滴定系列の化合物で８から１６時間処理する。処理後、示した時点でトリプシン処理することによって細胞を回収し、遠心分離によってペレットにする。細胞ペレットをＰＢＳですすぎ、７０％エタノールで固定して、４℃で一晩以上保管する。

【０１９９】

ＦＡＣＳ分析のために、少なくとも５００，０００の固定細胞をペレットにして、７０％エタノールは、吸引により除去する。その後、細胞を３０分間、４℃でＲＮアーゼ（５０　Ｋｕｎｉｚ単位／ｍＬ）およびヨウ化プロピジウム（５０μｇ／ｍＬ）とともにインキュベートし、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳ　Ｃａｌｉｂｅｒを使用して分析する。（１０，０００の細胞からの）データを、Ｍｏｄｆｉｔ細胞周期分析モデリングソフトウエア（Ｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｃ．）を使用して分析する。

【０２００】

有糸分裂停止についてのEC_{50}は、ｘ軸に化合物濃度をプロットし、ｙ軸に（ヨウ化プロピジウムの蛍光により測定した場合の）各滴定点についての細胞周期のＧ２／Ｍ相における細胞のパーセンテージをプロットすることにより導出する。ＳｉｇｍａＰｌｏｔプログラムを使用して、４パラメータ算出曲線への当てはめにより屈曲点を計算することにより、データ分析を行う。屈曲点は、有糸分裂停止についてのEC_{50}として報告される

。同様の方法を使用して、アポトーシスについての化合物のＥＣ$_{50}$を決定する。ここで、（ヨウ化プロピジウムの蛍光により測定した場合の）各滴定点でのアポトーシス細胞のパーセンテージをｙ軸にプロットして、同様の分析を上に記載したようにして行う。

【０２０１】

ＶＩ．単極性紡錐体を検出するための免疫蛍光顕微鏡検査

ＤＮＡ、チューブリンおよびペリセントリンを免疫蛍光染色するための方法は、本質的にはＫａｐｏｏｒら（２０００）Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．１５０：９７５－９８８に記載されているとおりである。細胞培養研究のために、組織培養処理済チャンバ付スライドガラスに細胞をプレーティングする。その後、細胞を関心のある細胞とともに４から１６時間インキュベートする。インキュベーションが完了したら、培地および薬物を吸引除去し、そのチャンバおよびガスケットをスライドガラスから取り除く。その後、上記参考文献のプロトコルに従って、細胞を透過性にし、固定して、洗浄し、非特異的抗体結合をブロックする。パラフィン包埋腫瘍切片をキシレンで脱パラフィン化し、エタノール系列によって再び水和した後、ブロッキングする。スライドガラスを、一次抗体（マウスモノクローナル抗αチューブリン抗体、１：５００希釈したＳｉｇｍａからのクローンＤＭ１Ａ；１：２０００希釈したＣｏｖａｎｃｅからのウサギポリクローナル抗ペリセントリン抗体）中、４℃で一晩インキュベートする。洗浄後、スライドガラスを、１５μｇ／ｍＬに希釈した接合二次抗体（チューブリンについては、ＦＩＴＣ接合ロバ抗マウスＩｇＧ；ペリセントリンについては、Ｔｅｘａｓ　ｒｅｄ接合ロバ抗ウサギＩｇＧ）とともに、１時間、室温でインキュベートする。その後、スライドガラスを洗浄し、Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２で対比染色して、ＤＮＡを視覚化する。Ｍｅｔａｍｏｒｐｈ逆重畳積分およびイメージングソフトウエアを使用し、Ｎｉｋｏｎ　エピ蛍光顕微鏡を用いて、免疫染色サンプルを１００ｘ油浸対象で画像化する。

【実施例】

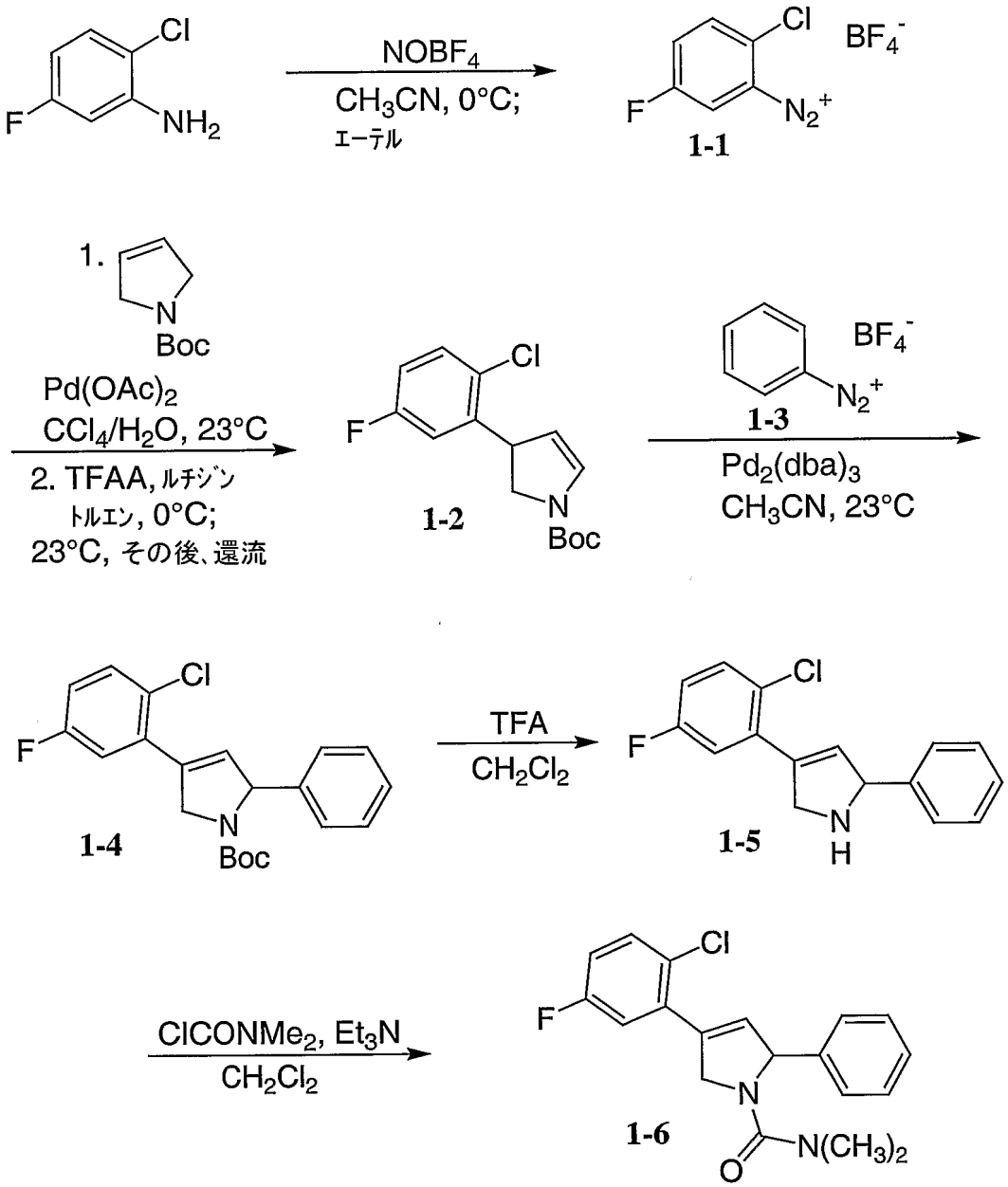
【０２０２】

提供する実施例は、本発明のさらなる理解を助けるためのものである。使用されている特定の材料、ならびに種および条件は、本発明を説明するためのものであり、本発明の妥当な範囲を制限するためのものではない。

【０２０３】

【化３４】

図式１



【０２０４】

段階１：テトラフルオロホウ酸２－クロロ－５－フルオロベンゼンジアゾニウム（１－１）

テトラフルオロホウ酸ニトロソニウム（８０２ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ）を、０℃でアセトニトリル（５０ｍＬ）中の２－クロロ－５－フルオロアニリン（１．００ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。得られた混合物を１時間攪拌し、その後、エチルエーテル（１５０ｍＬ）で希釈した。沈殿を濾過し、空気乾燥させて、テトラフルオロホウ酸２－クロロ－５－フルオロベンゼンジアゾニウム（１－１）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．６６（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．７，２．１，１．０Ｈｚ），８．１６（ｍ，２Ｈ）。

【０２０５】

段階２：３－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１－２）

酢酸パラジウム（ＩＩ）（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を、２３℃で、水および四塩化炭素（１：１、５０ｍＬ）中の２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（９００ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）およびテトラフルオロホウ酸２－クロロ－５－フルオロベンゼンジアゾニウム（１－１、１．３０ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）の激しく撹拌した脱酸素化混合物に添加し、得られた混合物を２０時間撹拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１５０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ１５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物をトルエン（１００ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を真空下で濃縮して、残留水の共沸除去を促進した。その後、０℃でトルエン（１００ｍＬ）中のその残留物の溶液に、２，６－ルチジン（１．２４ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ、２．００当量）および無水トリフルオロ酢酸（０．５５８ｍＬ、２．６６ｍｍｏｌ、０．５００当量）を順次添加した。得られた混合物を０℃で８時間撹拌し、その後、２３℃に温めて、さらに８時間撹拌した。その反応混合物を１時間、還流させながら加熱し、その後、２３℃に冷却して、濃縮した。残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）と重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製して、３－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１－２）を橙色の油として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－ＣＨ$_3$）２８３．０実測値、２８３．１要求値。

【０２０６】

段階３：４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１－４）

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を、２３℃で、アセトニトリル（２０ｍＬ）中の３－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１－２、３３０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）、テトラフルオロホウ酸ベンゼンジアゾニウム（１－３、アニリンから１－１について説明した方法によって調製したもの、２１３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）および酢酸ナトリウム・四水和物（４５９ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ、３．００当量）の脱酸素化混合物に添加した。その反応混合物を１６時間撹拌し、その後、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ７０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからＥｔＯＡｃ中４０％ヘキサンへと徐々に変化させる）によって精製して、４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１－４）を暗橙色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－ＣＨ$_3$）３５９．０実測値、３５９．１要求値。

【０２０７】

段階４：４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１－５）

トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を、２３℃でジクロロメタン（４０ｍＬ）中の４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１－４、３２０ｍｇ、０．８５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加し、得られた混合物を３０分間撹拌し、その後、濃縮して、４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１－５）をＴＦＡ塩（褐色の油）として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）２７４．１実測値、２７４．１要求値。

【０２０８】

段階５：４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１－６）

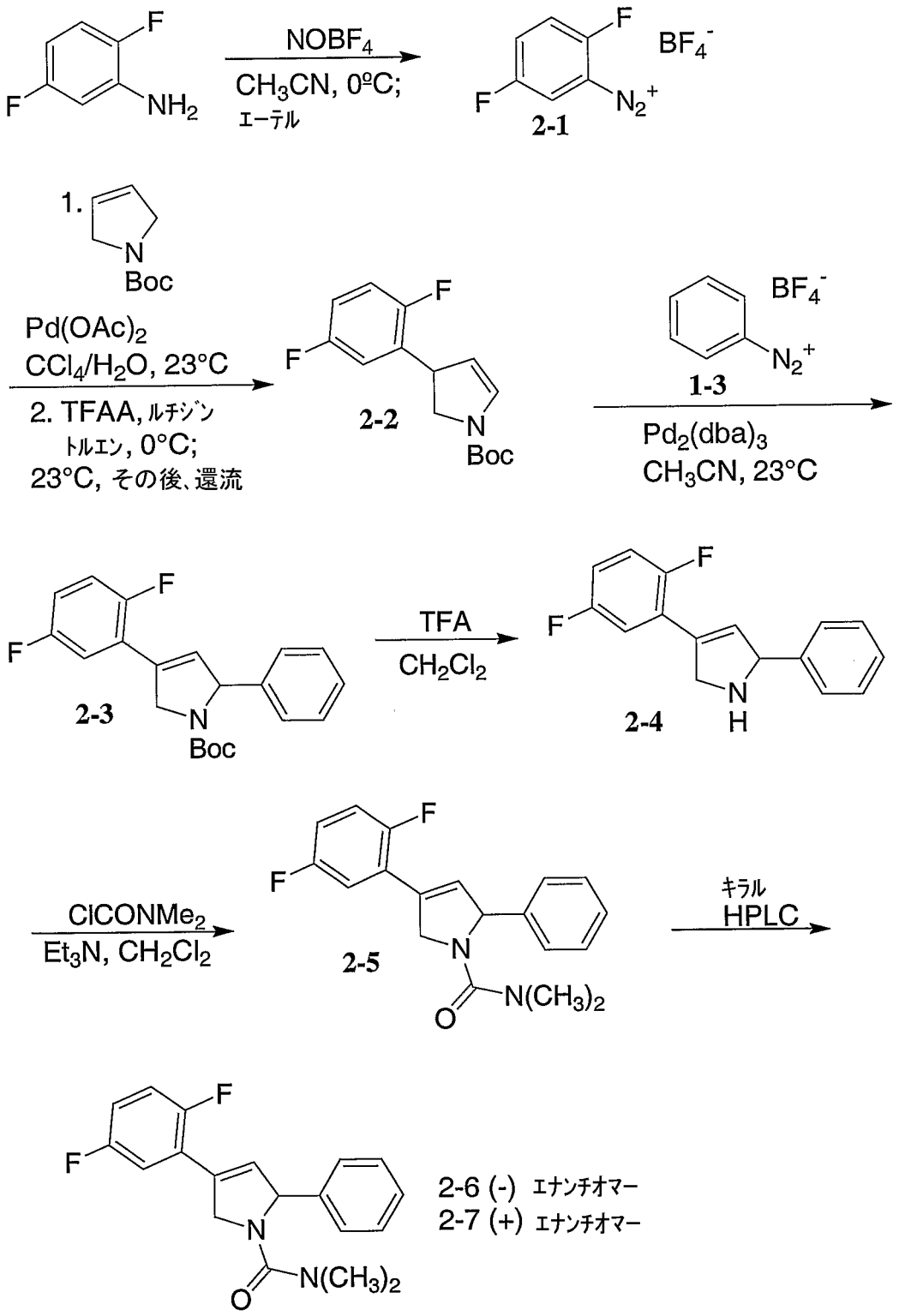
トリエチルアミン（０．６００ｍＬ、４．２８ｍｍｏｌ、５．００当量）および塩化ジ

メチルカルバモイル（０．０８０ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ、１．００当量）を、２３℃でジクロロメタン（５０ｍＬ）中の４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１－５、ＴＦＡ塩、０．８５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加し、得られた混合物を２時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（７５ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を酢酸エチル（２ｍＬ）に懸濁させ、沈殿を濾過して、４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１－６）をオフホワイトの固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０，２．９Ｈｚ），６．９７（ｍ，１Ｈ），６．２４（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，５．６，２．２Ｈｚ），４．４９（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，２．０Ｈｚ），２．８６（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４５．０実測値、３４５．１要求値。

【０２０９】

【化３５】

図式2



【０２１０】

段階１：テトラフルオロホウ酸２，５－ジフルオロベンゼンジアゾニウム（２－１）

テトラフルオロホウ酸ニトロソニウム（９０５ｍｇ、７．７５ｍｍｏｌ、１．００当量）を、０℃でアセトニトリル（５０ｍＬ）中の２，５－ジフルオロアニリン（０．７８０ｍＬ、７．７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加した。得られた混合物を１時間撹拌し、その後、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈した。沈殿を濾過し、乾燥させて、テトラフル

オロホウ酸２，５－ジフルオロベンゼンジアゾニウム（２－１）を黄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．５４（ｍ，１Ｈ），８．２４（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｍ，１Ｈ）。

【０２１１】

段階２：３－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２－２）

酢酸パラジウム（ＩＩ）（６７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を、２３℃で、水および四塩化炭素（１：１、１５０ｍＬ）中の２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２．５９Ｌ、１５．０ｍｍｏｌ、１当量）およびテトラフルオロホウ酸２，５－ジフルオロベンゼンジアゾニウム（２－１、３．４２ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、１．００当量）の激しく攪拌した脱酸素化混合物に添加し、得られた混合物を２０時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）と重炭酸ナトリウム飽和水溶液（７５ｍＬ）とで分配した。有機層をブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物をトルエン（２００ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を真空下で濃縮して、残留水の共沸除去を促進した。その後、－１０℃でトルエン（１００ｍＬ）中のその残留物の溶液に、２，６－ルチジン（３．５０ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ、２．００当量）および無水トリフルオロ酢酸（１．４８ｍＬ、１０．５ｍｍｏｌ、０．７００当量）を順次添加した。得られた混合物を放置して、１６時間かけて１０℃に温め、その後、１時間、還流させながら加熱した。その反応混合物を放置して２３℃に冷却し、その後、濃縮した。残留物を酢酸エチル（３００ｍＬ）と重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製して、３－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２－２）を赤色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）主回転異性体：δ７．０３－６．８４（ｍ，３Ｈ），６．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４２（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２１２】

段階３：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２－３）

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（５９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を、２３℃で、アセトニトリル（７０ｍＬ）中の３－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２－２、９００ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１当量）、テトラフルオロホウ酸ベンゼンジアゾニウム（１－３、［１－１について説明した方法によって調製したもの］、６１４ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１．００当量）および酢酸ナトリウム・三水和物（１．３２ｇ、９．６０ｍｍｏｌ、３．００当量）の脱酸素化混合物に添加した。その反応混合物を１６時間攪拌し、その後、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ７０ｍＬ）で分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからＥｔＯＡｃ中４０％ヘキサンへと徐々に変化させる）によって精製して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２－３）を橙色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－ＣＨ$_{3}$）３４３．０実測値、３４３．１要求値。

【０２１３】

段階４：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４）

トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を、２３℃でジクロロメタン（５０ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－

カルボン酸ｔ－ブチル（２－３、７００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加して、得られた混合物を３０分間攪拌し、その後、濃縮して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４）をＴＦＡ塩（褐色の油）として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）２５８．１実測値、２５８．１要求値。

【０２１４】

段階５：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２－５）

トリエチルアミン（１．３７ｍＬ、９．７９ｍｍｏｌ、５．００当量）および塩化ジメチルカルバモイル（０．１８０ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ、１．００当量）を、２３℃でジクロロメタン（５０ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、１．９６ｍｍｏｌ）の溶液に添加して、得られた混合物を２時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（７５ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２－５）をオフホワイトの固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３５－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），７．００（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１３（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７，５．６，２．０Ｈｚ），４．５２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．８８（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３２９．１実測値、３２９．１要求値。

【０２１５】

段階６：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミドのエナンチオマー（２－６および２－７）

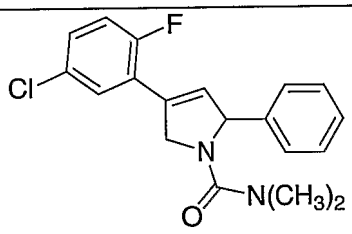
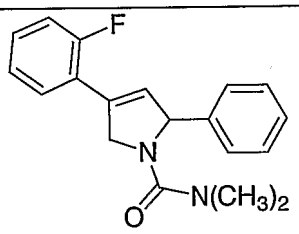
キラル順相ＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤカラム：ヘキサン中４０％エタノール中の０．１％ジエチルアミン）によるラセミ体４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２－５）のエナンチオマーの分割によって、溶離順に２－６（－１）および２－７（＋）を生じた。

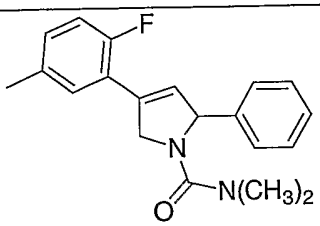
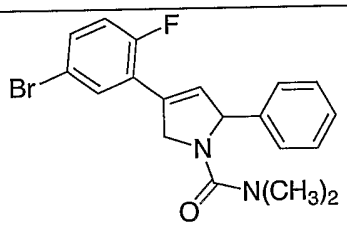
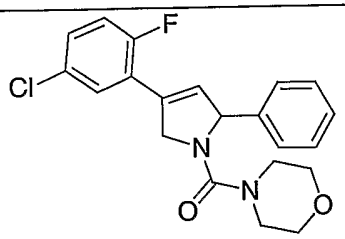
【０２１６】

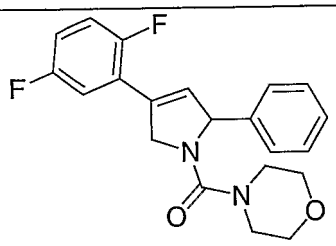
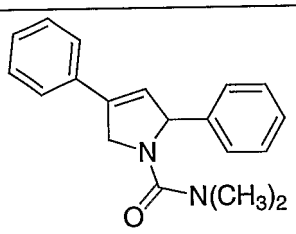
以下の化合物は、段階１において２，５－ジフルオロアニリンの代わりに適切に置換されたアニリンを使用し、上記手順の簡単な変形により調製した。

【０２１７】

【表１】

化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
2-8		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.20 (m, 7H), 7.04 (dd, 1H, *J* = 10.7, 8.8 Hz), 6.40 (br s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.87 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.52 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 2.88 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 345.0 実測値, 345.1 計算値.
2-9		4-(2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.20 (m, 8H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.36 (br s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.92 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.56 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 2.88 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 311.0 実測値, 311.1 計算値.

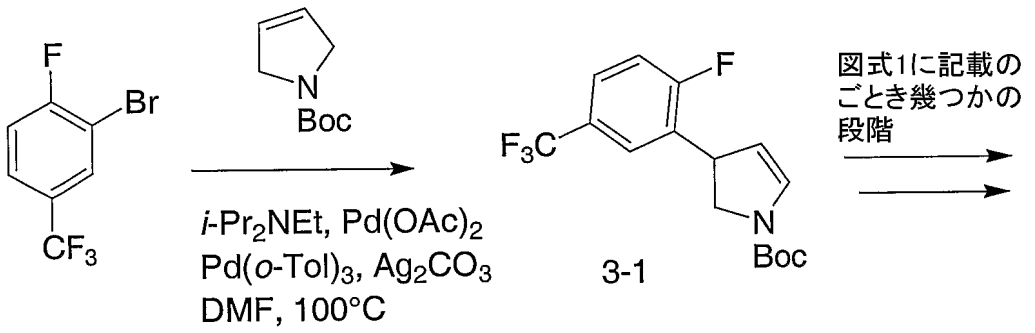
2-10		4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H, *J* = 7.3, 2.0 Hz), 7.05 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H, *J* = 11.2, 8.3 Hz), 6.33 (br s, 1H), 6.11 (m, 1H), 4.89 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.54 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 2.88 (s, 6H), 2.32 (s, 3H). LRMS *m/z* (M+H) 325.0 実測値, 325.2 計算値.
2-11		4-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (dd, 1H, *J* = 6.6, 2.4 Hz), 7.37 (ddd, 1H, *J* = 6.8, 4.4, 2.4 Hz), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.99 (dd, 1H, *J* = 11.0, 8.8 Hz), 6.40 (br s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.87 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.52 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 2.88 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 390.9 実測値, 391.1 計算値.
2-12		4-[[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]モルホリン	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.99 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 5.6, 2.0 Hz), 4.62 (br d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (m, 2H). LRMS *m/z* (M+H) 387.1 実測値, 387.1 計算値.

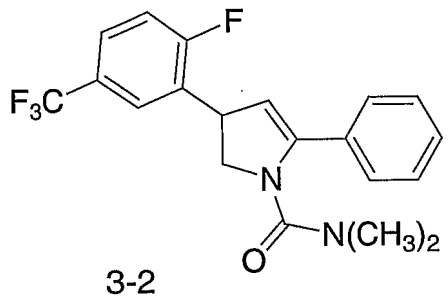
2-13		4-[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]モルホリン	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.27 (tt, 1H, *J* = 6.8, 2.2 Hz), 7.23 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.4, 3.2 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.2 Hz), 6.26 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.97 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 5.6, 2.0 Hz), 4.58 (dt, 1H, *J* = 10.3, 1.9 Hz), 3.65 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 2H). LRMS *m/z* (M+H) 371.0 実測値, 370.1 計算値.
2-14		N,N-ジメチル-2,4-ジフェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (br d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.36 (br t, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.33-7.28 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.90 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.52 (dt, 1H, *J* = 13.7, 2.0 Hz), 2.88 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 293.15 実測値, 293.16 計算値.

【０２１８】

【化３６】

図式3





3-2

【０２１９】

段階１：３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３－１）

ＤＭＦ（８．０ｍＬ）中の２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３．３８ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、１０．０当量）、２－ブロモ－１－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンゼン（４８６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３９ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ、４．００当量）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（６７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１１当量）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、０．０５０当量）および炭酸銀（３８６ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、０．７００当量）の脱酸素化溶液を、窒素下、１００℃で２０時間加熱した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）とで分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中２０％CH_2Cl_2、そこからヘキサン中５０％CH_2Cl_2へと徐々に変化させる）によって精製して、３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３－１）を無色のゴムとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）主回転異性体：δ７．５１（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），６．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。

【０２２０】

段階２：３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（３－２）

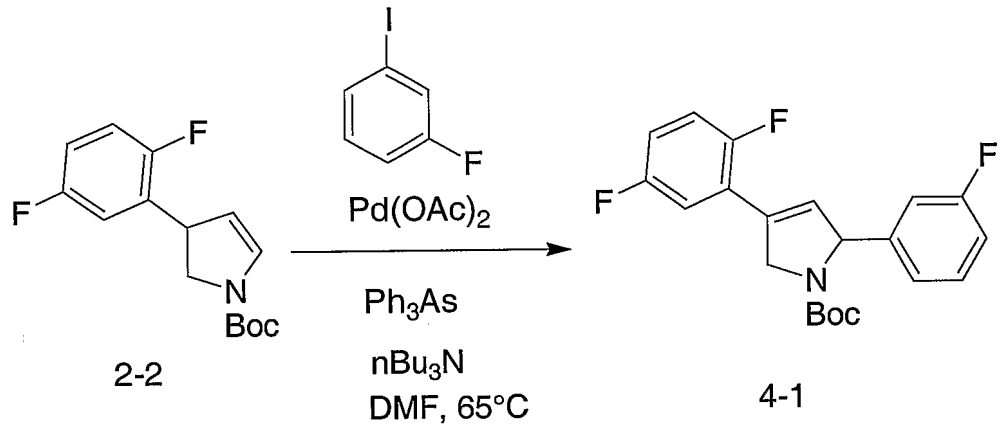
３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（３－２）は、図

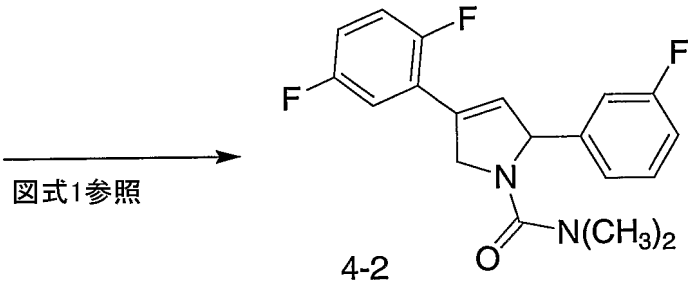
式１の方法に従って、３－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３－１）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．７，８．８Ｈｚ），６．４６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１５（ｍ，１Ｈ），４．９３（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７，５．６，２．０Ｈｚ），４．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．８９（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３７９．０実測値、３７９．１要求値。

【０２２１】

【化３７】

図式4





【０２２２】

段階１：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４－１）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、３－（２，５－ジフルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２－２、０．０８８ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－１－ヨードベンゼン（０．０７０ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、トリフェニルアルシン（０．０３８ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、トリブチルアミン（０．１５ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（２．０ｍＬ）を添加した。得られた溶液をパージし、窒素雰囲気で満たした。酢酸パラジウム（０．０１４ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を一度に添加し、その反応を注意深く窒素雰囲気に戻した。窒素下、６５℃で２４時間、反応物を攪拌した。その後、その反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、分液漏斗内の５％ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液に注入した。有機層をブラインで洗浄し、分離して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。その後、有機層を濾過し、濃縮して、粗製生成物を生じた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）による精製によって、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（４－１）を生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３６１．０実測値、３６１．１要求値（Ｍ－１５

）。図式１に記載の手順に従って、さらなる変換を行った。

【０２２３】

段階２：２－（３－フルオロフェニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（４－２）

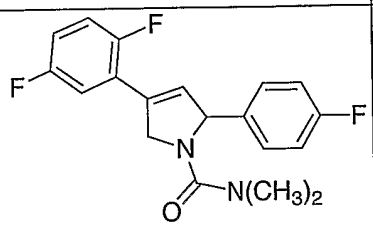
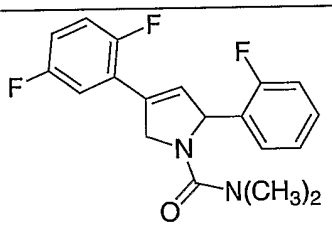
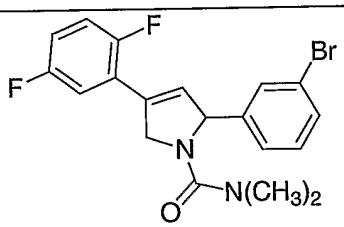
図式１の段階４および５に記載の手順を使用したが、中間体１－４の代わりに中間体４－１を使用して、表題化合物を生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１４－６．９０（ｍ，６Ｈ），６．３７（ｍ，１Ｈ），６．１４（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，５．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４７．０実測値、３４７．１要求値。

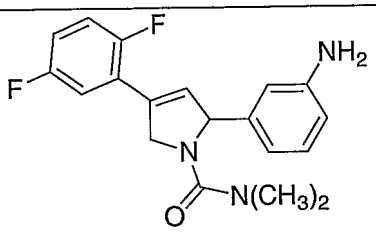
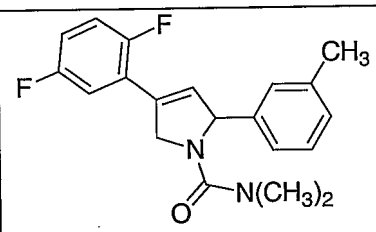
【０２２４】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形により調製した。

【０２２５】

【表２】

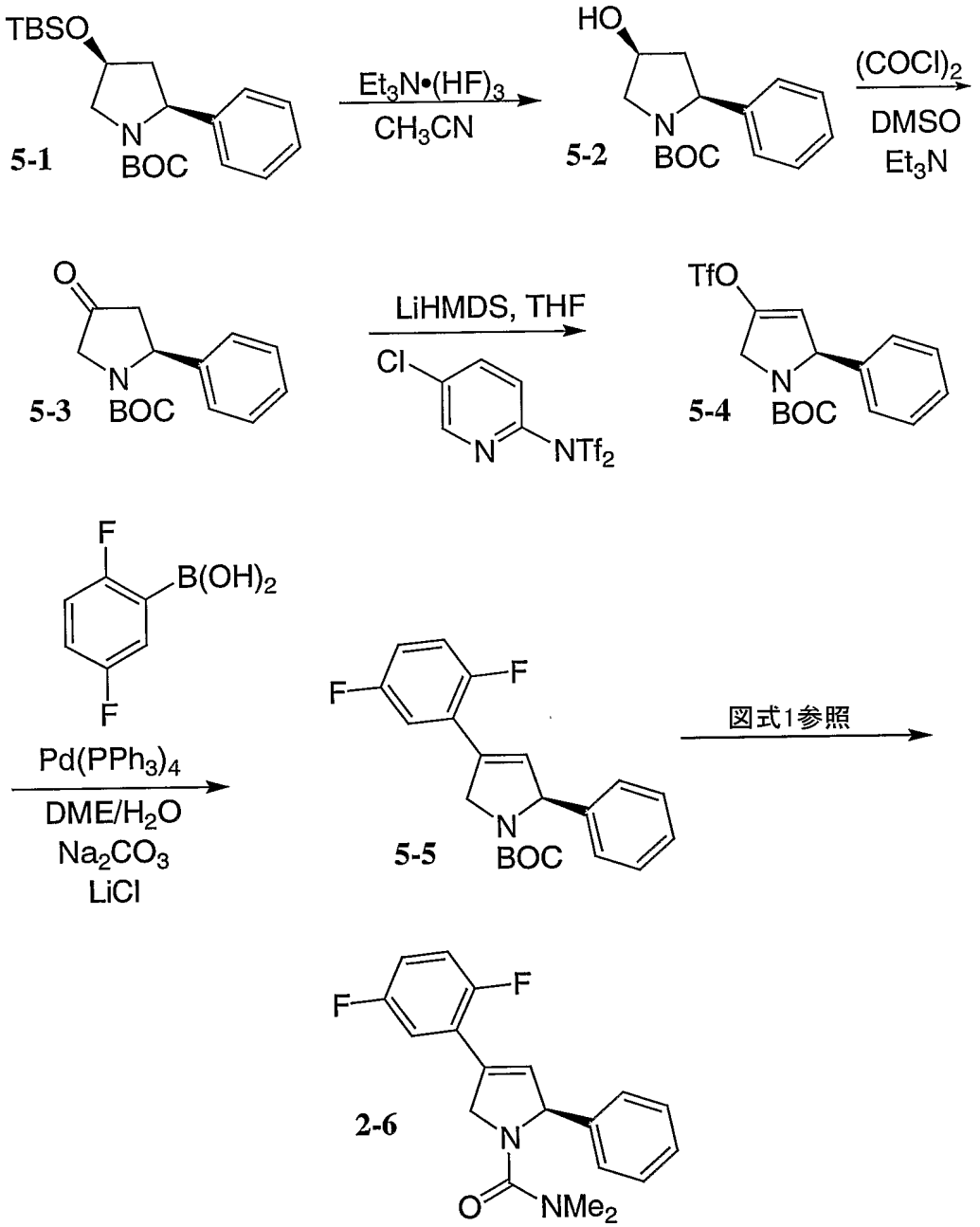
化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
4-3		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.85 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 347.0 実測値, 347.1 計算値.
4-4		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.20 (m, 2H), 7.12-6.93 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.89 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 346.9 実測値, 347.1 計算値.
4-5		2-(3-ブロモフェニル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.85 (ddd, *J* = 13.0, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 13.5, 1H), 2.91 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 408.9 実測値,

			409.1 計算値.
4-6		2-(3-アミノフェニル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (br s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.82 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 344.0 実測値,344.1 計算値.
4-7		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-N,N-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12-6.94 (m, 6H), 6.38 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.90 (ddd, J = 14.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33 (s, 3H). LRMS *m/z* (M+H) 343.1 実測値, 343.2 計算値.

【０２２６】

【化３８】

図式５



【０２２７】

段階１：（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５－２）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－１、Ｍａｅｄａら，Ｓｙｎｌｅｔｔ　２００１，１８０８－１８１０の方法により（Ｓ）－（－）－４－クロロ－３－ヒドロキシブチロニトリルから調製したもの、７．８ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）および無水アセトニトリル（２０．０ｍＬ）を添加した。得られた溶液を、N_2下で攪拌しながら、トリエチルアミン・トリヒドロフルオライド（１０．１ｍＬ、６２．０ｍｍｏｌ）で処理した。その反応物を１２時間４０℃で攪拌した。その後、その反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、５％$NaHCO_3$水溶液に注入した。気体の発生が治まった後、有機層をさらに三回５％$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、粗製生成物を生じた。ＥｔＯＡｃ／ヘキ

サンからの再結晶を行って、（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－２）を白色の結晶質固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）回転異性体δ７．３８－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５０および１．２０（ｂｒ　ｓ，９Ｈ）；ＭＳ２０８．０実測値、２０８．１（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）要求値。

【０２２８】

段階２：（２Ｓ）－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５－３）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、１５０ｍＬの無水ジクロロメタンを添加し、それを－７８℃に冷却した。塩化オキサリル（３．８ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（４．８ｍＬ、６１ｍｍｏｌ）を順次添加し、反応物を１０分間攪拌した。１０ｍＬの無水ジクロロメタン中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－２、２．２８ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）を一滴ずつ添加し、１時間、－７８℃で攪拌した。トリエチルアミン（１２ｍＬ、８７ｍｍｏｌ）を添加し、その反応物を１時間かけて０℃に温めた。完了したら、その反応物を５％ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させた。有機層を濃縮して、粗製（２Ｓ）－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－３）を生じた。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで再結晶を行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３５（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），５．３８（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄ，Ｊ＝１８．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｂｒ　ｓ，９Ｈ）；ＭＳ２０６．０実測値、２０６．１（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$）要求値。

【０２２９】

段階３：（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸－ｔｅｒｔ－ブチル（５－４）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、ケトン（２Ｓ）－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－３、０．１６ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）および無水ＴＨＦ（２ｍＬ）を添加した。得られた溶液を－７８℃に冷却し、リチウムヘキサメチルジシルアミド（ＬＨＭＤＳ、０．６８ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、０．６８ｍｍｏｌ）を一滴ずつ添加して処理した。その反応物を１時間、－７８℃で攪拌し、Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－［（トリフルオロメチル）スルホニル］メタンスルホンアミド（０．２７ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）をニートで一度に添加した。その反応物を放置して０℃に温め、合計４時間攪拌した。その反応物をＥｔ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で順次洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させて、濾過し、濃縮した。粗製残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配、１５分）によって精製して、（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸－ｔ－ブチル（５－４）を生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）主回転異性体：δ７．３０（ｍ，５Ｈ），５．７２（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ３７９．０実測値　３７９．１（Ｍ－ＣＨ$_{3}$）要求値。

【０２３０】

段階４：（２Ｓ）－４－（２．５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２－６）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸

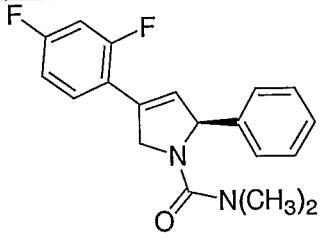
ｔ－ブチル（５－４、０．２５０ｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）、２，５－ジフルオロフェニルボロン酸（０．２５１ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（０．２０２ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）およびＬｉＣｌ（０．０８１ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を添加した。固形物を、２０ｍＬの４：１　ＤＭＥ／H_2Oに溶解し、窒素で脱気した。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（０．０３７ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を添加し、窒素下で反応容器を封止して、２時間、９０℃に加熱した。完了したら、反応物を５％$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）とで分配し、併せた有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５）を生じた。図式１に記載の手順に従ってさらに変換して、化合物２－６を生じた。

【０２３１】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

【０２３２】

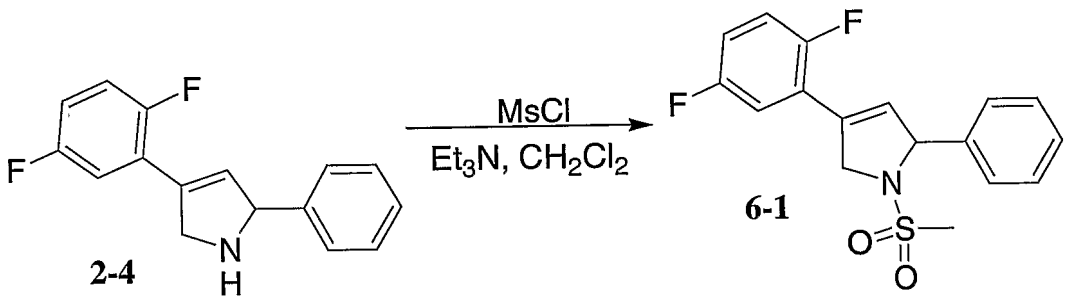
【表３】

化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
5-6		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.22 (m, 6H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.88 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 5.6, 2.0 Hz), 4.53 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 2.87 (s, 6H). LRMS *m/z* (M+H) 329.0 実測値,329.1 計算値.

【０２３３】

【化３９】

図式６



【０２３４】

４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（６－１）

塩化メタンスルホニル（４０μＬ、０．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）を、２３℃でジクロロメタン（３０ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、１３０ｍｇ、０．５０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加し、得られた反応混合物を１６時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナト

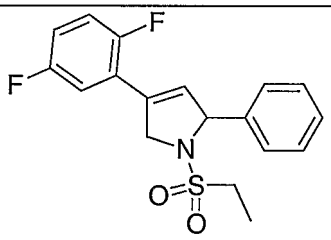
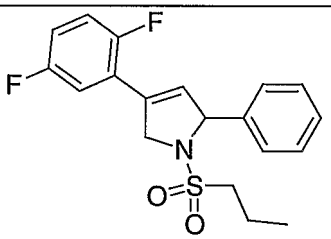
リウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、$Ｈ_2Ｏ$／$ＣＨ_3ＣＮ$の勾配）によって精製して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（６－１）を黄褐色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ７．３９－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．０９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．８，４．６Ｈｚ），７．０１（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．７６（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｂｒ ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），４．６４（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．２，５．６，２．０Ｈｚ），２．５５（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３３６．０実測値、３３６．１要求値。

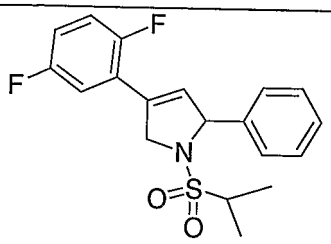
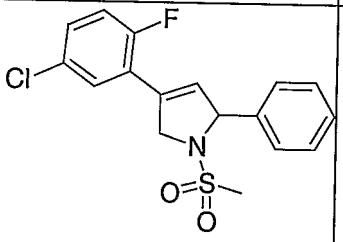
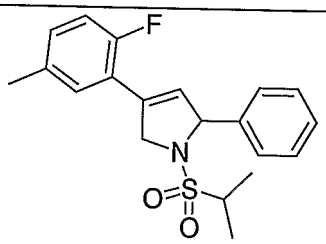
【０２３５】

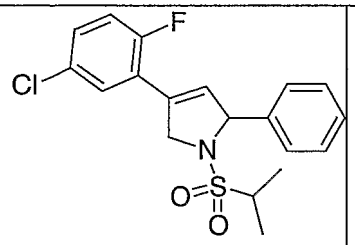
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

【０２３６】

【表４】

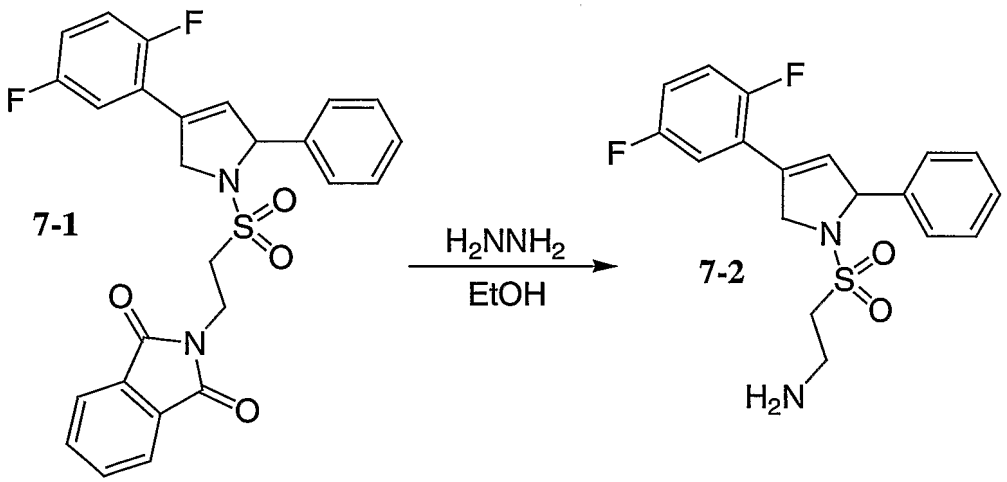
化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
6-2		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.08 (td, 1H, *J* = 9.8, 4.6 Hz), 7.00 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.95 (br d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.62 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 5.6, 2.0 Hz), 2.65 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz) LRMS *m/z* (M+H) 350.0実測値,350.1 計算値.
6-3		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-(プロピルスルホニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.08 (td, 1H, *J* = 9.8, 4.6 Hz), 6.98 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.92 (br d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.61 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 5.6, 2.0 Hz), 2.59 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz) LRMS *m/z* (M+H) 364.0 実測値,364.1 計算値.

6-4		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.08 (td, 1H, *J* = 9.8, 4.6 Hz), 6.98 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.01 (br d, 1H, *J* = 13.2 Hz), 4.58 (ddd, 1H, *J* = 13.2, 5.6, 2.0 Hz), 2.57 (pentet, 1H, *J* = 6.7 Hz), 1.18 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz) LRMS *m/z* (M+H) 364.0 実測値,364.1 計算値.
6-5		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.45 (br d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.38 (br t, 2H, *J*= 7.3 Hz), 7.32 (br t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.26 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.9 Hz), 7.12 (td, 1H, *J* = 8.6, 2.9 Hz), 6.22 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.74 (dt, 1H, *J* = 14.2, 2.0 Hz), 4.68 (ddd, 1H, *J* = 14.2, 5.4, 2.0 Hz), 2.74 (s, 3H). LRMS *m/z* (M+H) 352.0 実測値,352.05 計算値.
6-6		4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 360.1 実測値,360.1 計算値.

6-7		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.44 (br d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.39 (br t, 2H, *J*= 7.3 Hz), 7.32 (br t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.9 Hz), 7.11 (td, 1H, *J* = 8.6, 2.9 Hz), 6.19 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.89 (dt, 1H, *J* = 14.2, 2.0 Hz), 4.64 (ddd, 1H, *J* = 14.2, 5.4, 2.0 Hz), 2.76 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz). LRMS *m/z* (M+H) 379.9 実測値,380.1 計算値.

【０２３７】
【化４０】

図式7



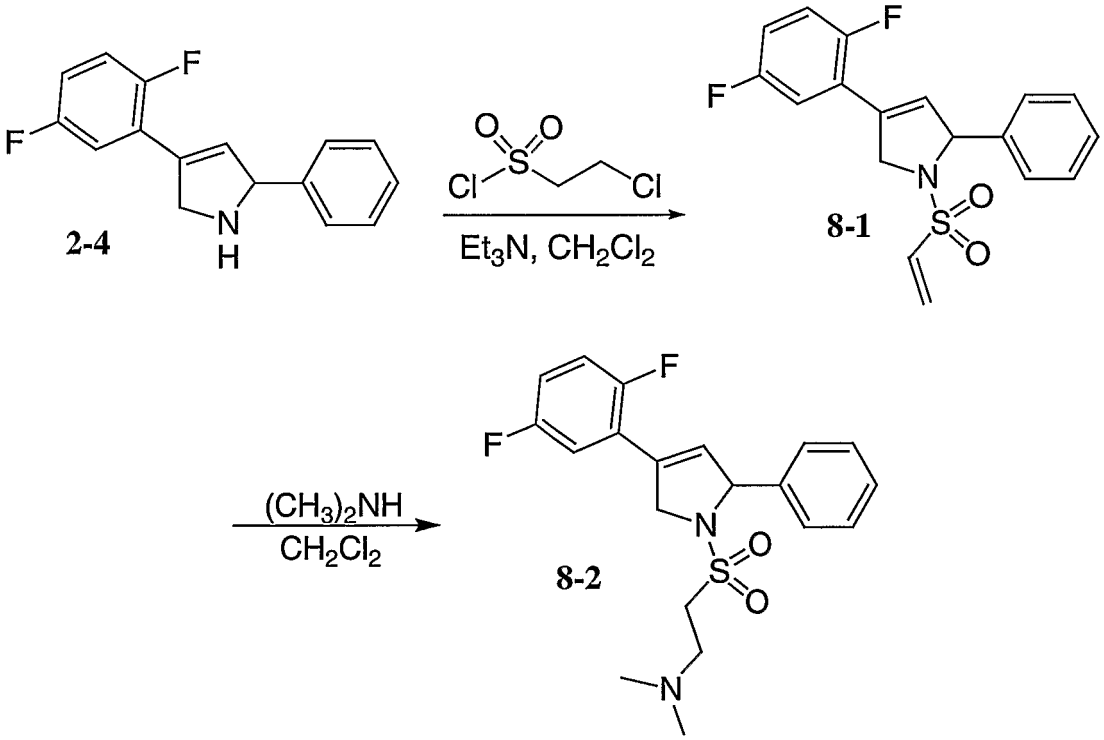
【０２３８】
２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝エタナミン（７－２）
エタノール（５ｍＬ）中のヒドラジン水化物（２０μＬ、０．３５ｍｍｏｌ、４．０当量）および２－（２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝エチル）－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（７－１、図式６の方法により対応する塩化スルホニルから調製したもの、４３ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、５時間、還流させながら加熱した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒド

ロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝エタナミン（７－２）をＴＦＡ塩（白色の固体）として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ７．４２（ｍ，５Ｈ），７．３０－７．０５（ｂｒ　ｍ，３Ｈ），６．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９３（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．０２（ｂｒ　ｍ，４Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３６５．０実測値、３６５．１要求値。

【０２３９】

【化４１】

図式8



【０２４０】

段階１：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ビニルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（８－１）

トリエチルアミン（１２２μＬ、０．８７４ｍｍｏｌ、５．００当量）および塩化２－クロロエタンスルホニル（２９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１．００当量）を、２３℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、４５ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に順次添加し、得られた混合物を１時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ビニルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（８－１）を褐色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４８．０実測値、３４８．１要求値。

【０２４１】

段階２：２－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン（８－２）

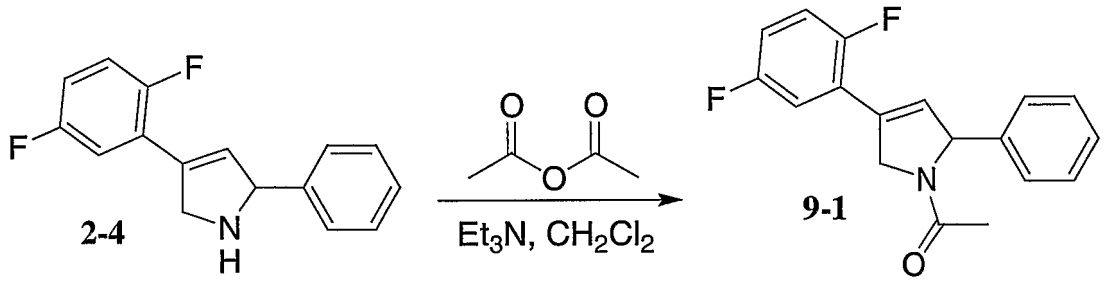
塩酸ジメチルアミン（７．０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、１．０当量）を、２３℃で、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（ビニルスルホニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（８－１、３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５μＬ、０．

４３ｍｍｏｌ、５．０当量）の溶液に添加し、得られた混合物を１６時間攪拌した。追加の塩酸ジメチルアミン（２１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加して、その反応混合物を３時間攪拌し、その後、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（３ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、２－{［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］スルホニル}－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタナミン（８－２）をＴＦＡ塩（白色の固体）として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．４３（ｍ，５Ｈ），７．３０－７．１０（ｂｒ　ｍ，３Ｈ），６．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．８６（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．７４（ｂｒ　ｍ，２Ｈ），３．４６－３．１４（ｂｒ　ｍ，４Ｈ），２．７８（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３９３．０実測値、３９３．１要求値。

【０２４２】

【化４２】

図式９



【０２４３】

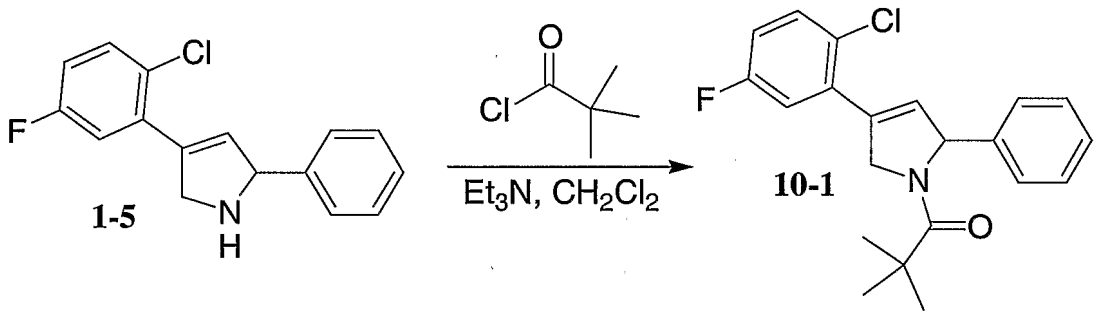
１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（９－１）

無水酢酸（４４μＬ、０．４７ｍｍｏｌ、２．０当量）およびトリエチルアミン（１６３μＬ、１．１７ｍｍｏｌ、５．００当量）を、２３℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中の４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、６０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に順次添加し、得られた混合物を１時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（９－１）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）主回転異性体：δ７．４０－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１１－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ），４．７９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．９，４．４Ｈｚ），１．８９（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３００．０実測値、３００．１要求値。

【０２４４】

【化４３】

図式１０



【０２４５】

４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－１－ピバロイル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１０－１）

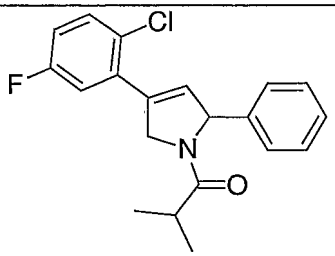
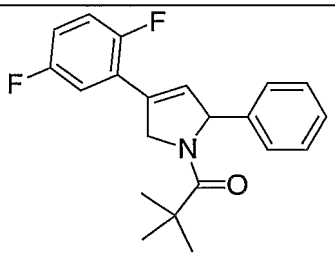
トリエチルアミン（１４９μＬ、１．０７ｍｍｏｌ、１０．００当量）および塩化ピバロイル（２６μＬ、０．２１４ｍｍｏｌ、２．００当量）を、２３℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中の４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１－５、０．１０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に順次添加し、得られた混合物を２０分間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、$Ｈ_2Ｏ$／$ＣＨ_3ＣＮ$の勾配）によって精製して、４－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－１－（２，２－ジメチルプロパノイル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１０－１）を黄褐色の固体として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ７．３９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ），７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．２，３．１Ｈｚ），６．９９（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｍ，１Ｈ），５．９８（ｍ，１Ｈ），５．００（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３５８．０実測値、３５８．１要求値。

【０２４６】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

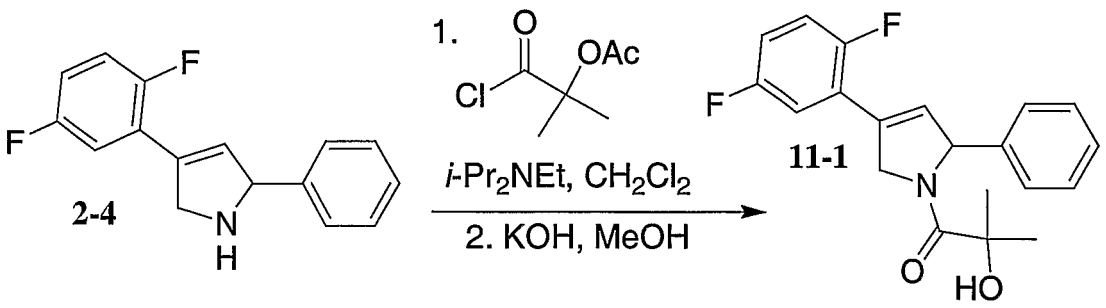
【０２４７】

【表５】

化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
10-2		4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-イソブチリル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 344.0 実測値,344.1 計算値.
10-3		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 342.1 実測値,342.2 計算値.

【０２４８】
【化４４】

図式１１



【０２４９】
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール（１１－１）
Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２００μＬ、１．２ｍｍｏｌ、５．０当量）および酢酸２－クロロ－１，１－ジメチル－２－オキソエチル（５０μＬ、０．３５ｍｍｏｌ、１．５当量）を、２３℃でジクロロメタン（１２ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に順次添加し、得られた混合物を３５分間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（４０ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ３５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。水酸化カリウム（６５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、５．０当量）を、メタノールと水の４：１混合物（２０ｍＬ）中のその残留物の溶液に添加し、得られた混合物を２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を塩化ナトリウム半飽和水溶液（５５ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（

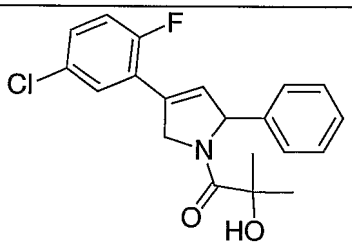
０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－オール（１１－１）をオフホワイトの固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．３０（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｍ，１Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），５．１９（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４４．１実測値、３４４．１要求値。

【０２５０】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

【０２５１】

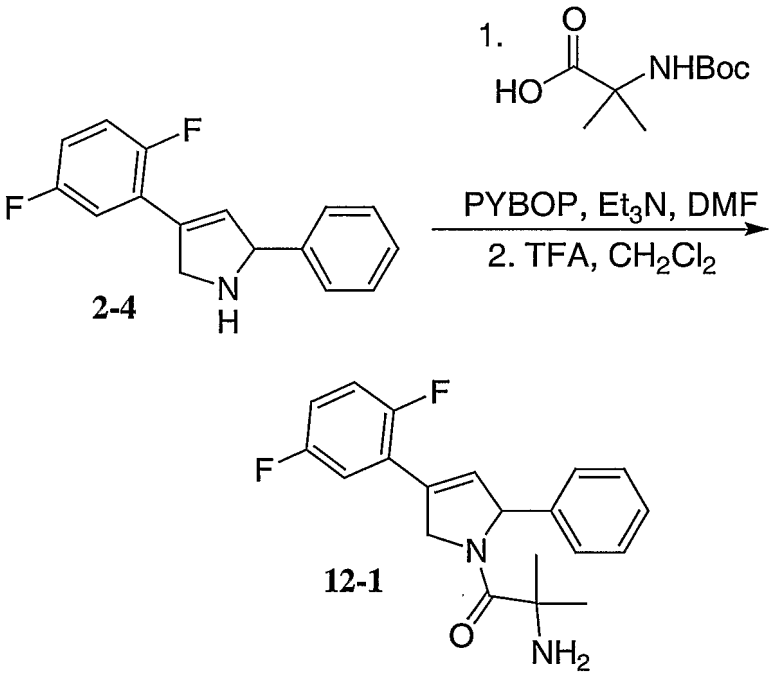
【表６】

化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
11-2		1-[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-メチル-1-オキソプロパン-2-オール	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.36 (br d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.32 (br t, 2H, *J*= 7.3 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.09 (td, 1H, *J* = 8.6, 2.9 Hz), 6.21 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.24 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz), 5.19 (ddd, 1H, *J* = 14.9, 5.6, 2.0 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). LRMS *m/z* (M+H) 360.0 実測値, 360.1 計算値.

【０２５２】

【化４５】

図式12



【０２５３】

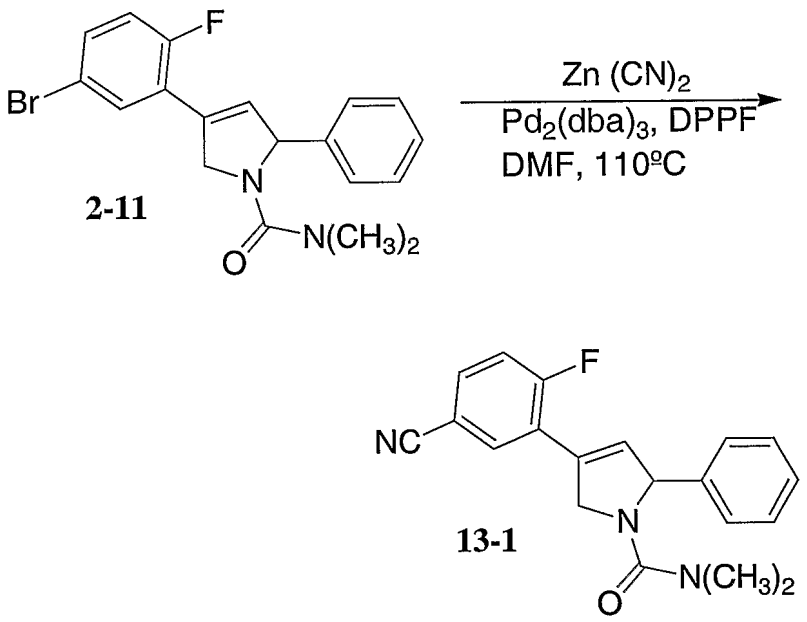
１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン（１２－１）

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のＮ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルアラニン（６５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、５５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１当量）、トリエチルアミン（７５μＬ、０．５４ｍｍｏｌ、２．５当量）およびＰＹＢＯＰ（１４５ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ、１．３０当量）の溶液を、２３℃で２０時間攪拌した。追加のトリエチルアミン（７５μＬ、０．５４ｍｍｏｌ、２．５当量）およびＰＹＢＯＰ（１４５ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ、１．３０当量）を添加し、得られた混合物を５時間攪拌した。その反応混合物を水（５０ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。ＴＦＡとジクロロメタンの１：１混合物（１０ｍＬ）中のその残留物の溶液を１．５時間攪拌し、その後、濃縮した。その残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、１－［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－メチル－１－オキソプロパン－２－アミン１（１２－１）をＴＦＡ塩（淡黄色の油）として生じた。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２８－６．９８（ｍ，８Ｈ），６．３３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９０（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｍ，４Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４３．１実測値、３４３．１５要求値。

【０２５４】

【化４６】

図式13



【０２５５】

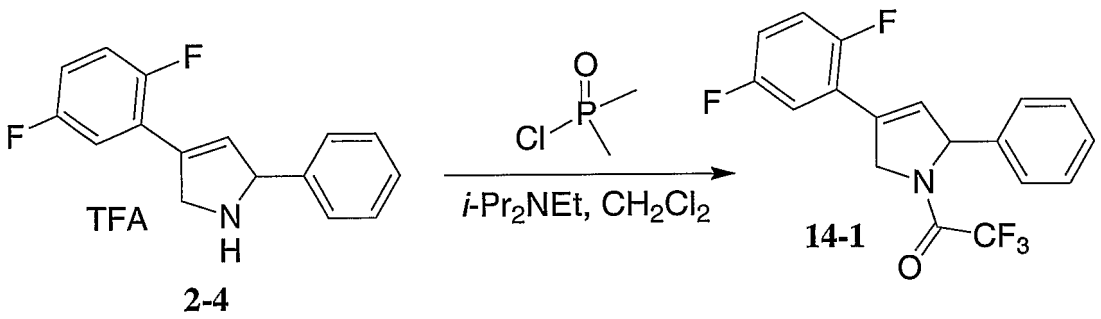
４－（２－フルオロ－５－イソシアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１３－１）

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２－１１、５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１当量）、シアン化亜鉛（１０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、０．６６当量）、トリス（ジベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（１２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、０．１０当量）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン（１７ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．２４当量）の脱酸素化溶液を、１１０℃で３時間加熱した。その反応混合物をブライン（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はCH_2Cl_2で、そこからCH_2Cl_2中１０％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製して、４－（２－フルオロ－５－イソシアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１３－１）を薄黄色の固体として生じた。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．６２（ｄｄ，１Ｈ，ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ），７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．７，８．８Ｈｚ），６．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１６（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７，５．６，２．０Ｈｚ），４．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ），２．８９（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３３６．０５実測値、３３６．１４要求値。

【０２５６】

【化４７】

図式１４



【０２５７】

４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１４－１）

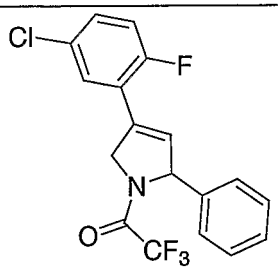
Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９０μＬ、１．１ｍｍｏｌ、５．０当量）およびジメチルホスフィン酸塩化物（３６ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ、１．５当量）を、２３℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、５５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１当量）のＴＦＡ塩の溶液に順次添加して、得られた混合物を２０時間攪拌した。その後、その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（４０ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ３５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－１－（トリフルオロアセチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１４－１）をオフホワイトの固体として生じた。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）主回転異性体：δ７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｍ，１Ｈ），６．４５（ｍ，１Ｈ），５．９６（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ），５．０５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３５４．０実測値、３５４．１要求値。

【０２５８】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

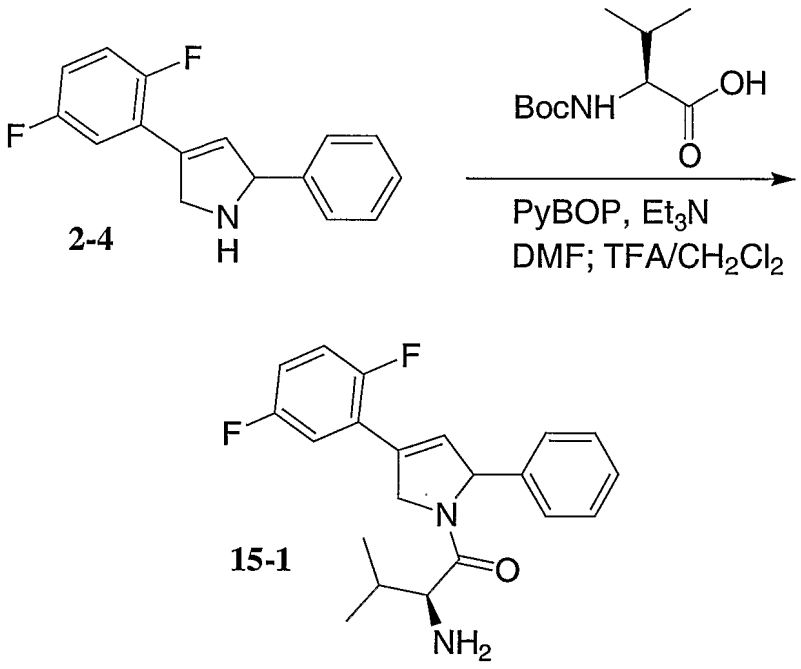
【０２５９】

【表７】

化合物	構造	名称	^{1}H NMR/LRMS *m/z* (M+H)
14-2		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-1-(トリフルオロアセチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) major rotamer: δ 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz), 7.39 (br d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.35 (br t, 2H, *J*= 7.3 Hz), 7.32 (br t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.9 Hz), 7.11 (td, 1H, *J* = 8.6, 2.9 Hz), 6.25 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.12 (br d, 1H, *J* = 14.9 Hz), 4.99 (br d, 1H, *J* = 14.9 Hz). LRMS *m/z* (M+H) 370.0 実測値,370.05 計算値.

【０２６０】
【化４８】

図式15



【０２６１】

（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン（１５－１）

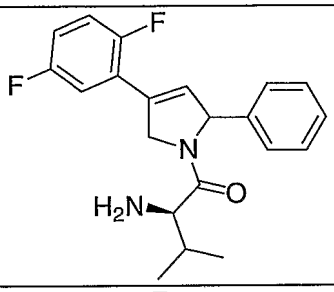
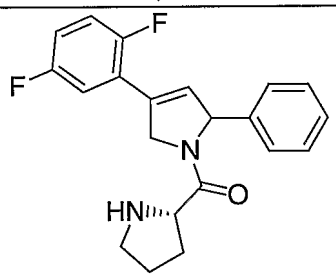
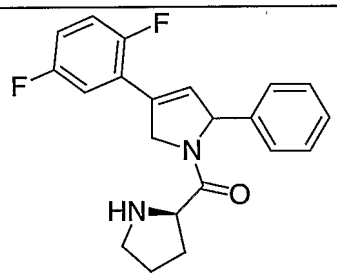
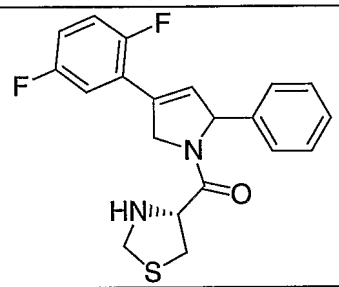
Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリン（１０１ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＰＹＢＯＰ（２４３ｍｇ、０．４６７ｍｍｏｌ、２．００当量）およびトリエチルアミン（０．１６３ｍＬ、１．１７ｍｍｏｌ、５．００当量）を、２３℃でＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２－４、０．２３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加し、得られた混合物を２０時間攪拌した。その表題化合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液とブラインの３：１混合物（５０ｍＬ）と、酢酸エチル（５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタンの１：１混合物（１０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を４５分間放置し、その後、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、（１Ｓ）－１－｛［４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２－メチルプロピルアミン（１５－１）をジアステレオマーの１：１混合物（黄褐色のゴム）として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３５７．２実測値、３５７．２要求値。

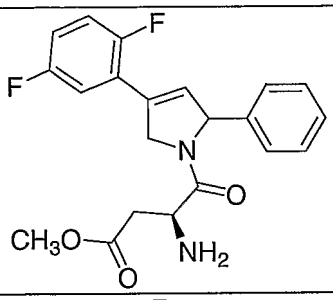
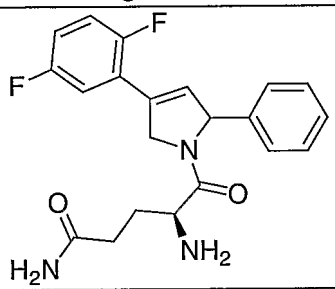
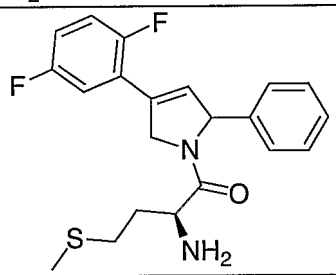
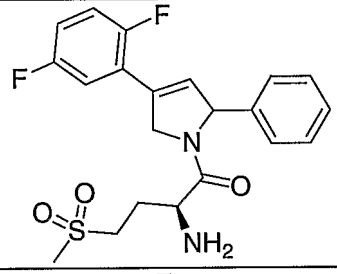
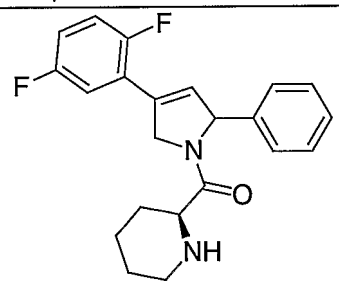
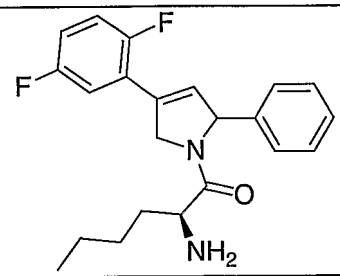
【０２６２】

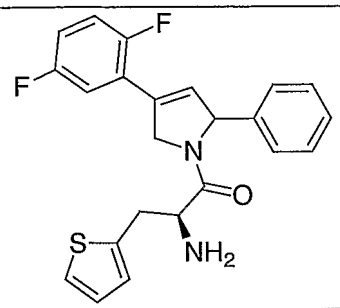
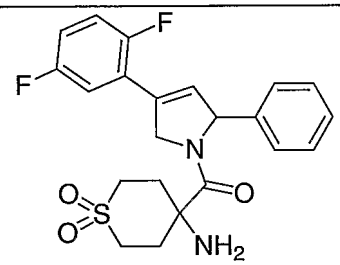
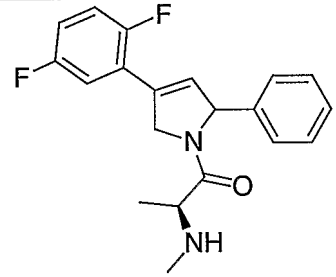
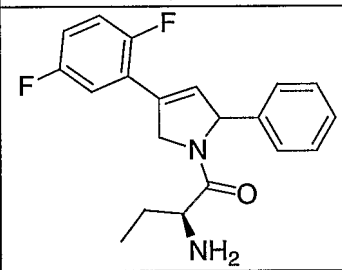
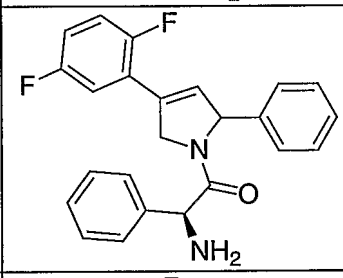
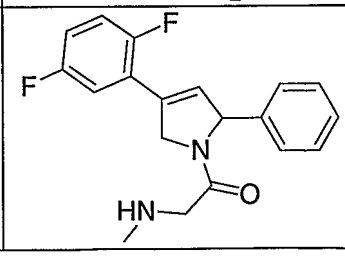
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、表中の化合物は、ＴＦＡ塩として単離した。

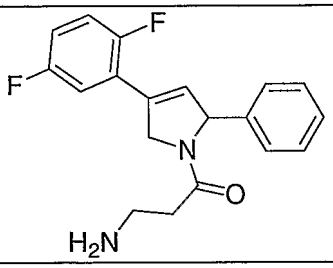
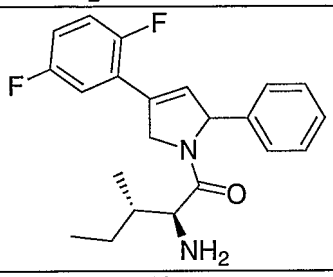
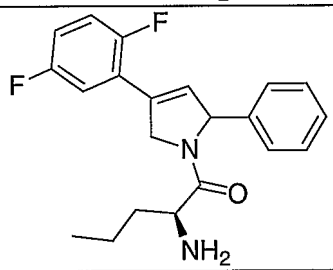
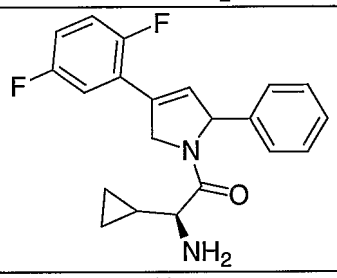
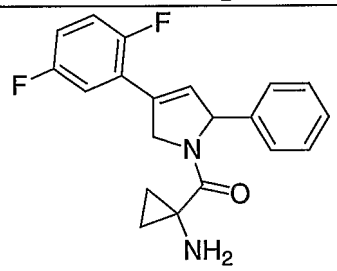
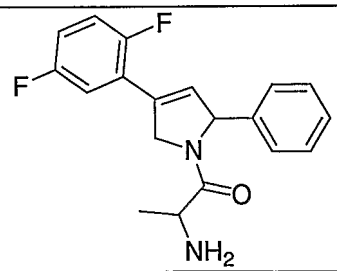
【０２６３】

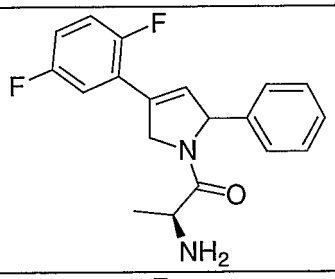
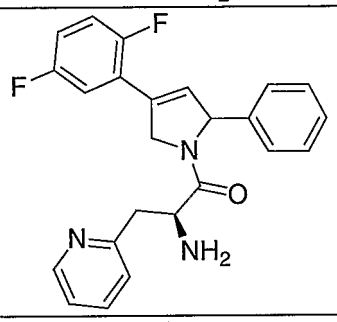
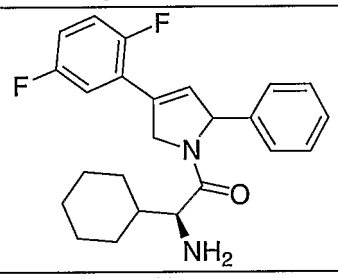
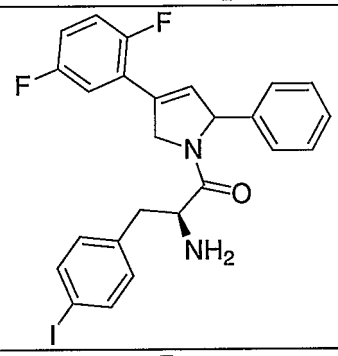
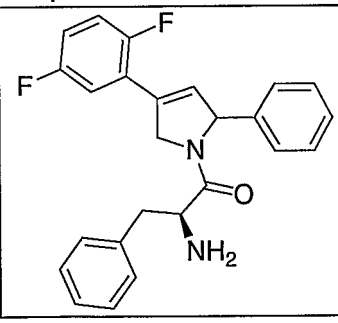
【表８】

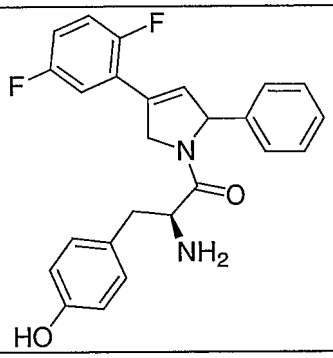
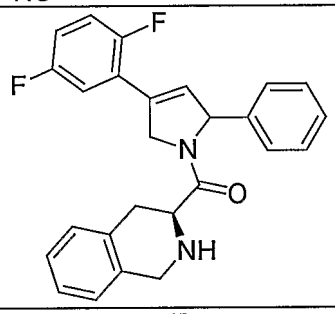
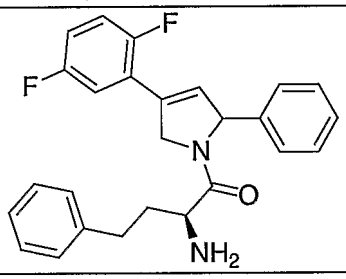
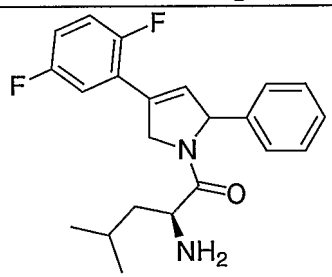
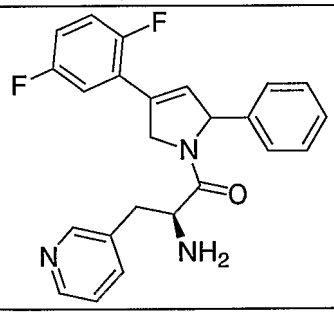
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
15-2		(1R)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 357.2 実測値,357.2 計算値.
15-3		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-L-プロリル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 355.2 実測値,355.2 計算値.
15-4		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-D-プロリル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 355.2 実測値,355.2 計算値.
15-5		(4R)-4-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン	LRMS *m/z* (M+H) 373.1 実測値,373.1 計算値.

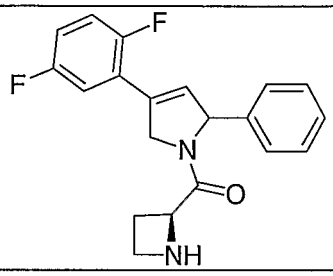
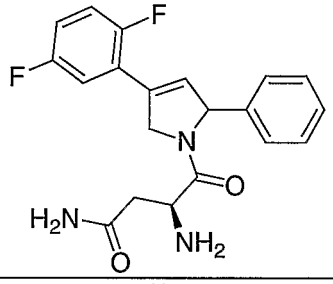
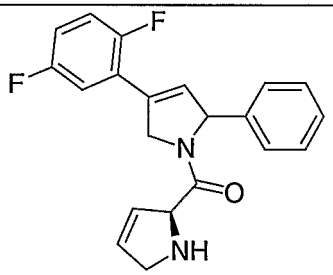
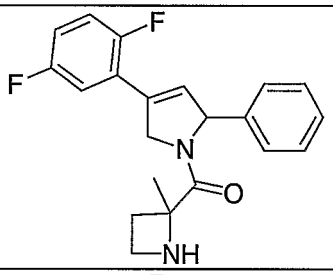
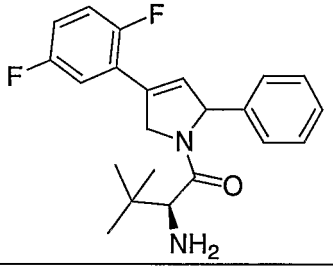
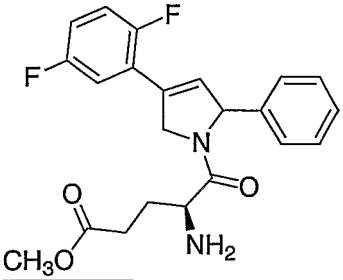
15-6		(3S)-3-アミノ-4-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-4-オキソ酪酸メチル	LRMS *m/z* (M+H) 387.2 実測値,387.1 計算値.
15-7		(4S)-3-アミノ-5-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-5-オキソペンタンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 386.1 実測値,386.2 計算値.
15-8		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-3-(メチルチオ)プロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 389.2 実測値,389.1 計算値.
15-9		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-3-(メチルスルホニル)プロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 421.1 実測値,421.1 計算値.
15-10		(2S)-2-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ピペリジン	LRMS *m/z* (M+H) 369.2 実測値,369.2 計算値.
15-11		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ペンチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.2 実測値,371.2 計算値.

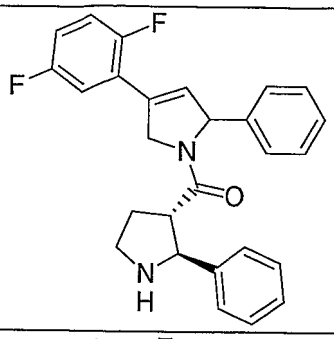
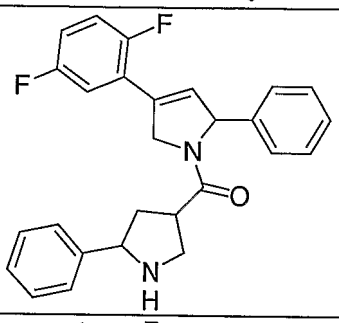
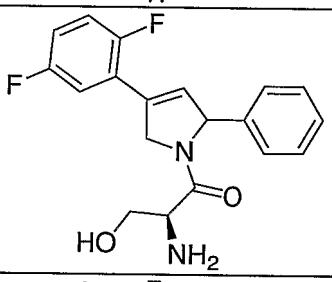
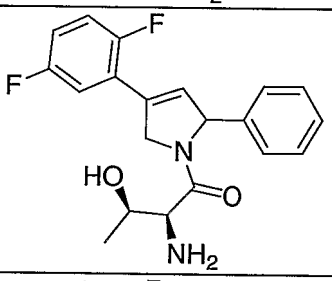
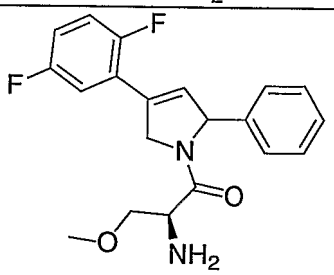
15-12		(1S)-2-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-オキソ-1-(チエン-2-イルメチル)エチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 411.1 実測値, 411.1 計算値.
15-13		4-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 433.1 実測値, 433.1 計算値.
15-14		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 343.1 実測値, 343.2 計算値.
15-15		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}プロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 343.1 実測値, 343.2 計算値.
15-16		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 391.0 実測値, 391.2 計算値.
15-17		2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-メチル-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 329.1 実測値, 329.1 計算値.

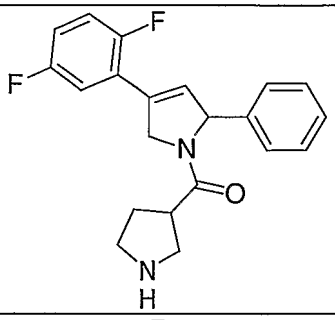
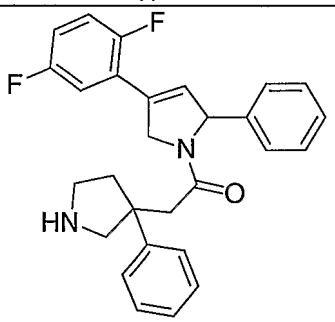
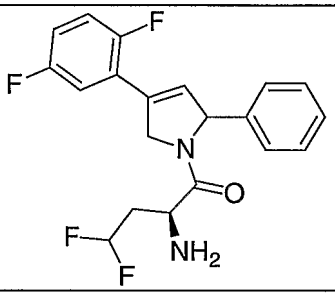
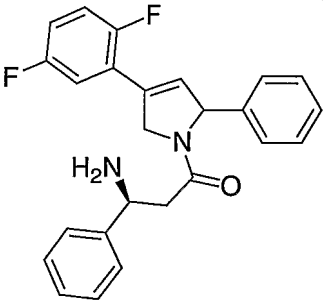
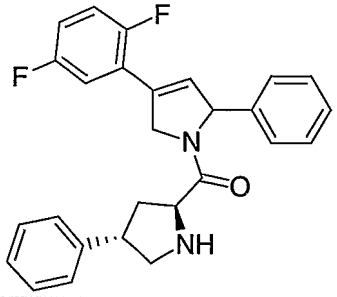
15-18		3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-オキソプロパン-1-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 329.1 実測値, 329.1 計算値.
15-19		(1S,2S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.1 実測値, 371.2 計算値.
15-20		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 357.1 実測値, 357.2 計算値.
15-21		(1S)-1-シクロプロピル-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 355.1 実測値, 355.2 計算値.
15-22		1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロプロパンアミン	LRMS *m/z* (M+H) 340.9 実測値, 341.1 計算値.
15-23		1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-オキソプロパン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 329.2 実測値, 329.1 計算値.

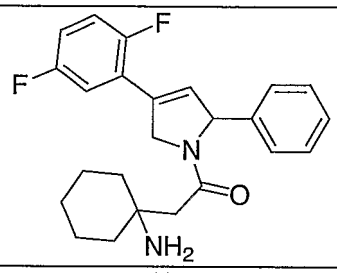
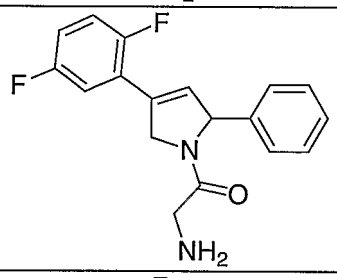
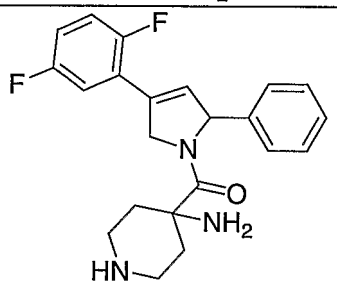
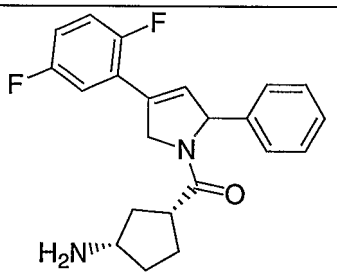
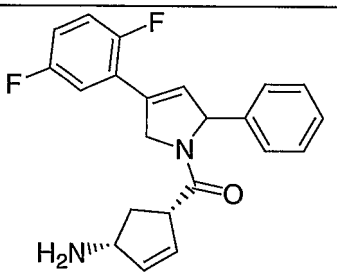
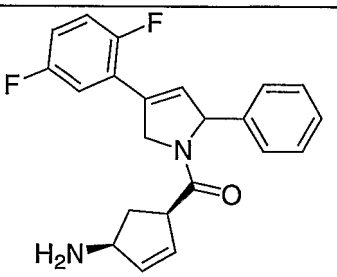
15-24		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-メチル-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 329.1 実測値,329.1 計算値.
15-25		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イルメチル)エチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 406.1 実測値,406.2 計算値.
15-26		(1S)-1-シクロヘキシル-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 397.2 実測値,397.2 計算値.
15-27		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-(4-ヨードベンジル)-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 531.0 実測値,531.1 計算値.
15-28		(1S)-1-ベンジル-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 405.2 実測値,405.2 計算値.

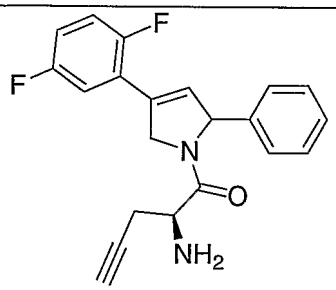
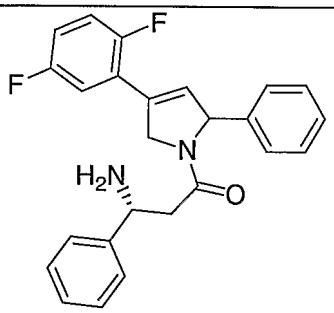
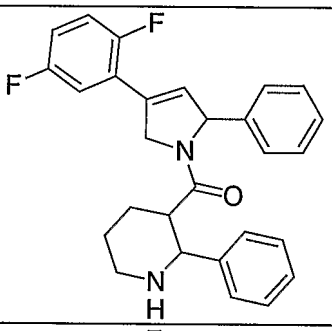
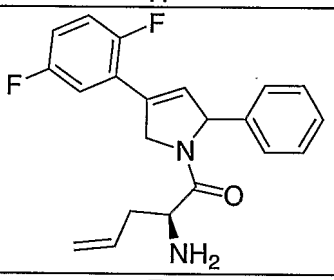
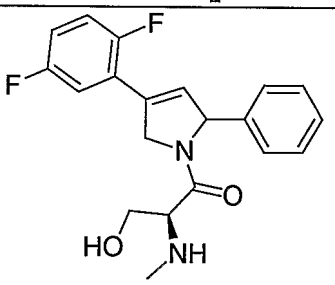
15-29		4-[(2S)-2-アミノ-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-オキソプロピル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 421.1 実測値, 421.2 計算値.
15-30		(3S)-3-[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	LRMS *m/z* (M+H) 417.2 実測値, 417.2 計算値.
15-31		(1S)-1-[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]-3-フェニルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 419.2 実測値, 419.2 計算値.
15-32		(1S)-1-[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]-3-メチルブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.2 実測値, 371.2 計算値.
15-33		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)エチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 406.1 実測値, 406.2 計算値.

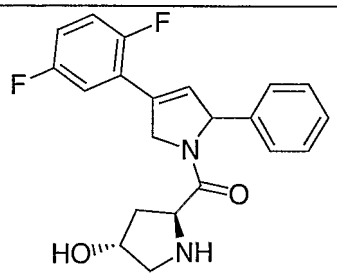
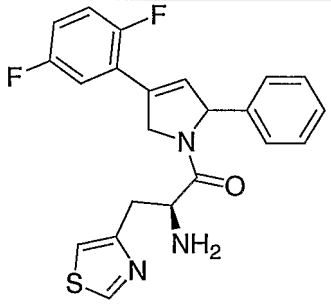
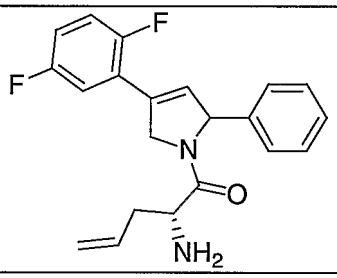
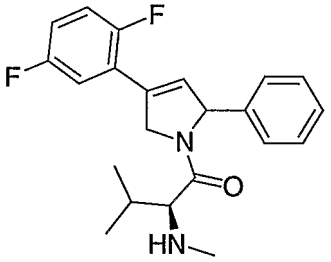
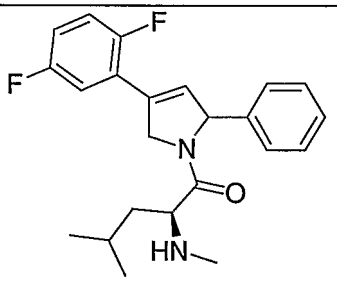
15-34		1-[(2S)-アゼチジン-2-イルカルボニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 341.1 実測値,341.1 計算値.
15-35		(3S)-3-アミノ-4-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-4-オキソブタンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 372.1 実測値,372.1 計算値.
15-36		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イルカルボニル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 353.1 実測値,353.1 計算値.
15-37		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-メチルアゼチジン-2-イル)カルボニル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 355.1 実測値,355.2 計算値.
15-38		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.2 実測値,371.2 計算値.
15-39		(4S)-4-アミノ-5-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-5-オキソペンタン酸メチル	LRMS *m/z* (M+H) 401.1 実測値,401.2 計算値.

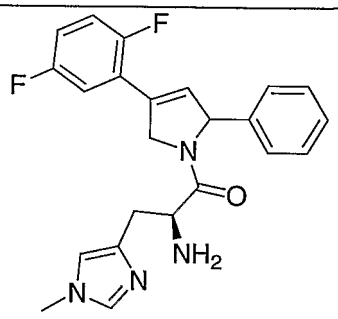
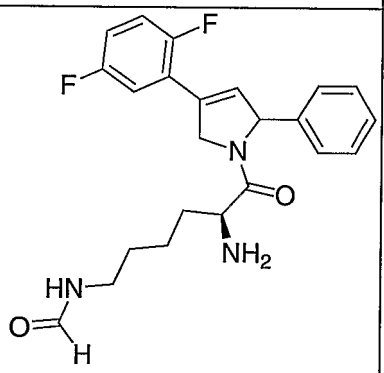
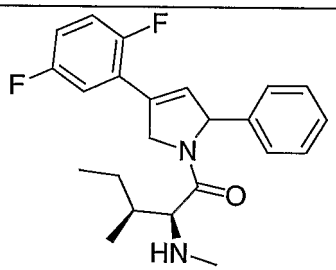
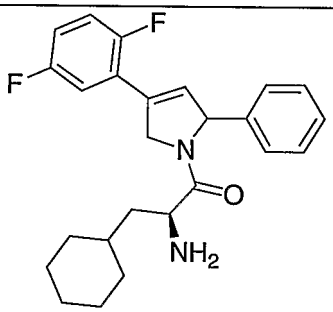
15-40		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-{[(2S,3S)-2-フェニルピロリジン-3-イル]カルボニル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 431.2 実測値,431.2 計算値.
15-41		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-[(5-フェニルピロリジン-3-イル)カルボニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 431.2 実測値,431.2 計算値.
15-42		(2S)-2-アミノ-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-オキソプロパン-1-オール	LRMS *m/z* (M+H) 345.1 実測値,345.1 計算値.
15-43		(2R,3S)-3-アミノ-4-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-4-オキソブタン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 359.1 実測値,359.2 計算値.
15-44		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-(メトキシメチル)-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 359.1 実測値,359.2 計算値.

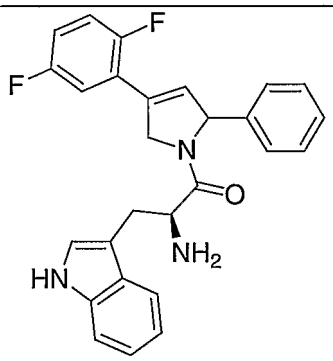
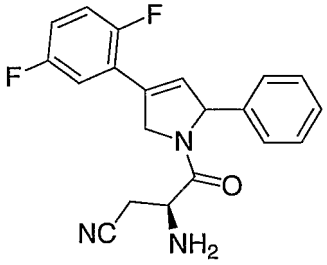
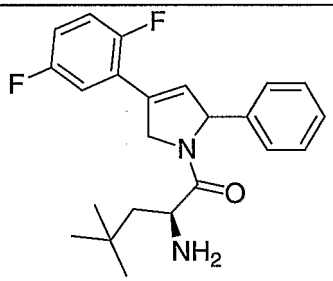
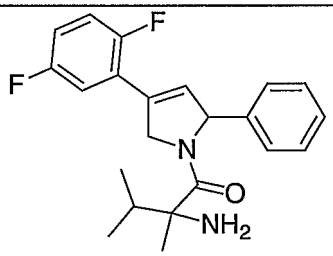
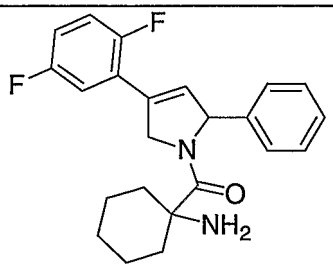
15-45		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-(ピロリジン-3-イルカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 355.1 実測値,355.2 計算値.
15-46		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-[(3-フェニルピロリジン-3-イル)アセチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 445.1 実測値,445.2 計算値.
15-47		(1S)-1-[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]-3,3-ジフルオロプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 379.1 実測値,379.1 計算値.
15-48		(1S)-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-オキソ-1-フェニルプロパン-1-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 405.2 実測値,405.2 計算値.
15-49		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-[(4S)-4-フェニル-L-ピロリル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 431.3 実測値,431.2 計算値.

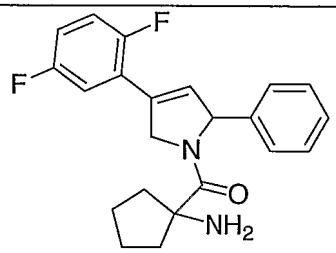
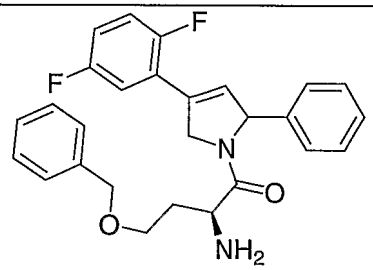
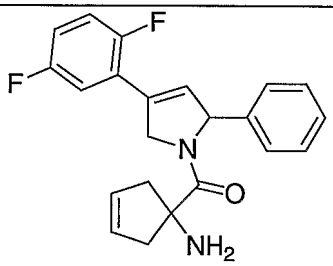
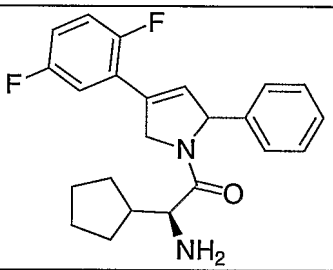
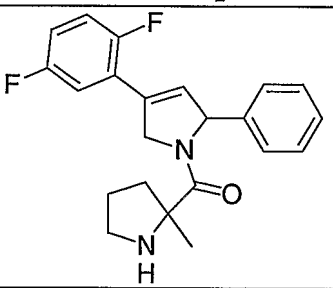
15-50		1-{2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}シクロヘキサンアミン	LRMS *m/z* (M+H) 397.0 実測値, 397.2 計算値.
15-51		2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 315.0 実測値, 315.1 計算値.
15-52		4-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ピペリジン-4-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 384.1 実測値, 384.2 計算値.
15-53		(1S,3R)-3-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロペンタンアミン	LRMS *m/z* (M+H) 369.1 実測値, 369.2 計算値.
15-54		(1R,4S)-4-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロペント-2-エン-1-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 367.1 実測値, 367.2 計算値.
15-55		(1S,4R)-4-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロペント-2-エン-1-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 367.1 実測値, 367.2 計算値.

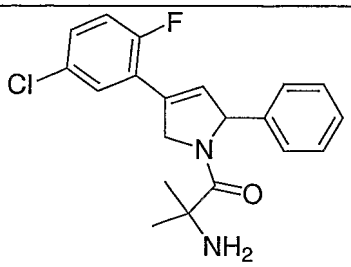
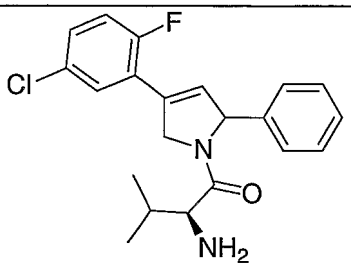
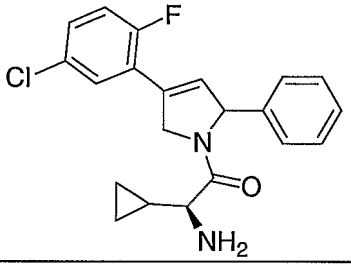
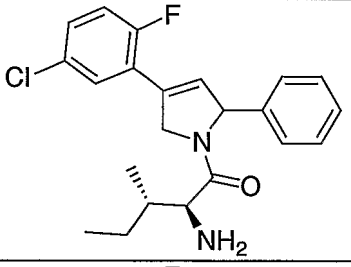
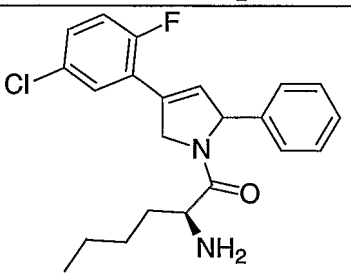
15-56		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ブト-3-イニルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 353.1 実測値,353.1 計算値.
15-57		(1R)-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-オキソ-1-フェニルプロパン-1-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 405.1 実測値,405.2 計算値.
15-58		3-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-フェニルピペリジン	LRMS *m/z* (M+H) 445.1 実測値,445.2 計算値.
15-59		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ブト-3-エチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 355.1 実測値,355.2 計算値.
15-60		(2S)-3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-(メチルアミノ)-3-オキソプロパン-1-オール	LRMS *m/z* (M+H) 359.1 実測値,359.2 計算値.

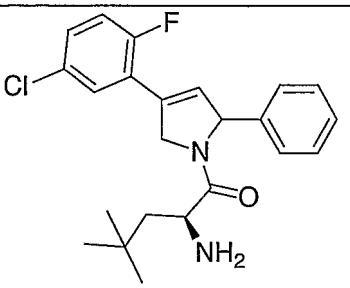
15-61		(3R,5S)-5-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ピロリジン-3-オール	LRMS *m/z* (M+H) 371.1 実測値,371.2 計算値.
15-62		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソ-1-(1,3-チアゾール-4-イルメチル)エチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 412.0 実測値,412.1 計算値.
15-63		(1R)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ブト-3-エニルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 355.1 実測値,355.2 計算値.
15-64		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.0 実測値,371.2 計算値.
15-65		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,4-ジメチル-1-オキソペンタン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 385.1 実測値,385.2 計算値.

15-66		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 409.2 実測値,409.2 計算値.
15-67		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(N～6～-ホルミル-L-リシル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 414.2 実測値,414.2 計算値.
15-68		(2S,3S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,3-ジメチル-1-オキソペンタン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 385.2 実測値,385.2 計算値.
15-69		(1S)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 411.2 実測値,411.2 計算値.

15-70		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 444.1 実測値, 444.2 計算値.
15-71		(1S)-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-(イソシアノメチル)-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 354.1 実測値, 354.1 計算値.
15-72		(1S)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-3,3-ジメチルブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 385.0 実測値, 385.2 計算値.
15-73		1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.0 実測値, 371.2 計算値.
15-74		1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロヘキサンアミン	LRMS *m/z* (M+H) 383.1 実測値, 383.2 計算値.

15-75		1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロペンタンアミン	LRMS *m/z* (M+H) 369.1 実測値, 369.2 計算値.
15-76		(1S)-3-(ベンジルオキシ)-1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}プロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 449.1 実測値, 449.2 計算値.
15-77		1-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}シクロペント-3-エン-1-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 367.0 実測値, 367.2 計算値.
15-78		(1S)-1-シクロペンチル-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 383.1 実測値, 383.2 計算値.
15-79		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-メチルプロリル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 369.1 実測値, 369.2 計算値.

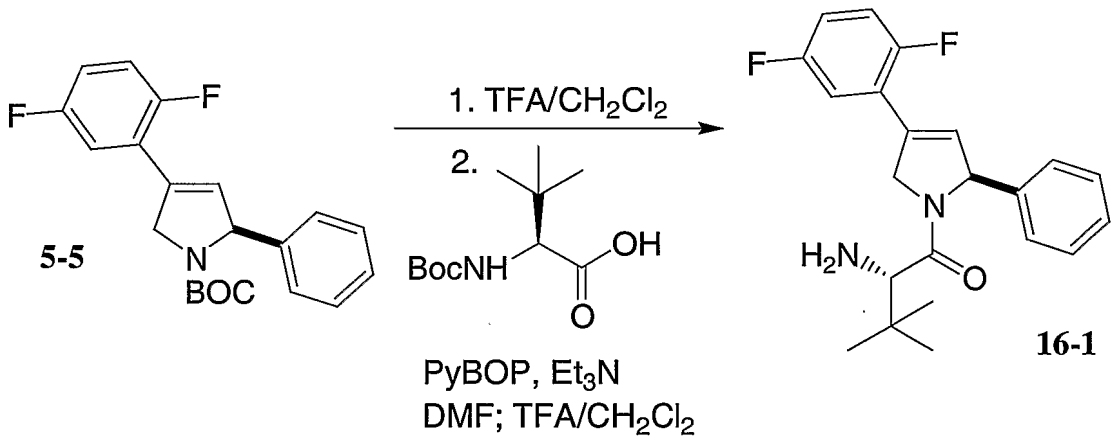
15-80		1-[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン;遊離塩基として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 359.0 実測値, 359.1 計算値.
15-81		(1S)-1-{[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルアミン;遊離塩基として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 373.0 実測値, 373.1 計算値.
15-82		(1S)-2-[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-シクロプロピル-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.1 実測値, 371.1 計算値.
15-83		(1S,2S)-1-{[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 387.0 実測値, 387.2 計算値.
15-84		(1S)-1-{[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ペンチルアミン;遊離塩基として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 387.0 実測値, 387.2 計算値.

15-85		(1S)-1-{[4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-3,3-ジメチルブチルアミン;遊離塩基として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 401.0 実測値, 401.2 計算値.

【０２６４】

【化４９】

図式16



【０２６５】

（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン（１６－１）

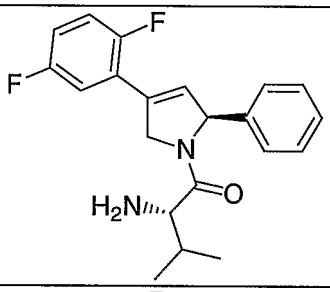
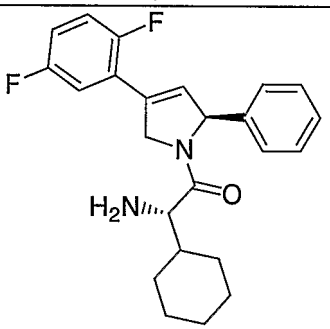
ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の４：１混合物（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５、４００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をトルエン共沸物（２ｘ１０ｍＬ）により乾燥させ、その後、ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（０．７８０ｍＬ、５．６０ｍｍｏｌ、５．００当量）、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－Ｌ－バリン（３８８ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．５０当量）およびＰＹＢＯＰ（８７４ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加し、得られた混合物を２３℃で２４時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中４０％酢酸エチルへと徐々に変化させる）によって精製して、所望のカップリングしたＮ－Ｂｏｃ保護中間体を生じ、それを、ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の２：１混合物に溶解した。得られた溶液を３０分間放置し、その後、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製した。所望の画分を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配し、その後、併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン（１６－１）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）主回転異性体：δ７．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１１－６．９３（ｍ，３Ｈ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．８１（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，１Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。ＬＲＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３７１．０実測値、３７１．２要求値。

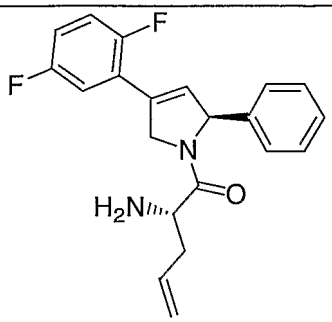
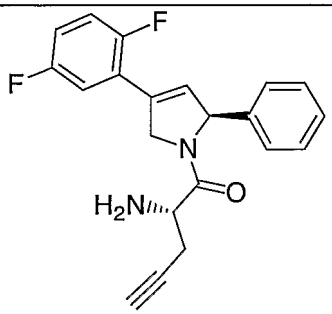
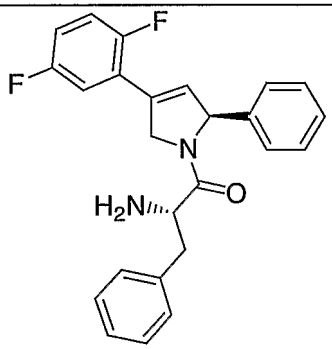
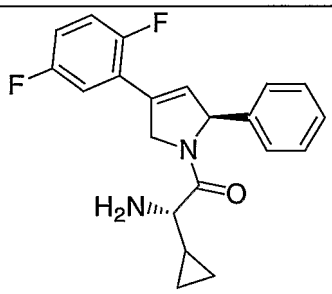
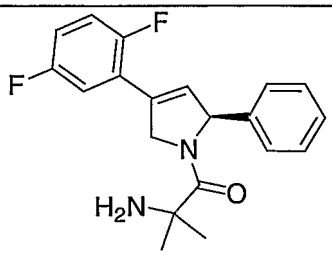
【０２６６】

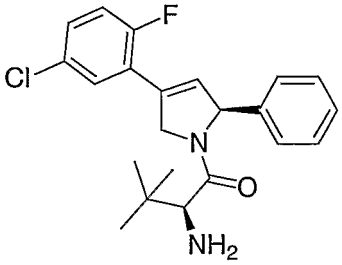
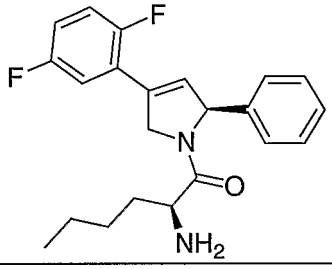
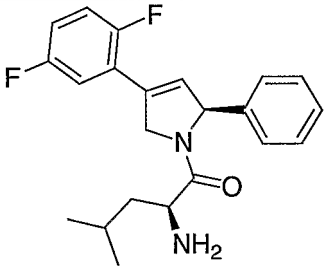
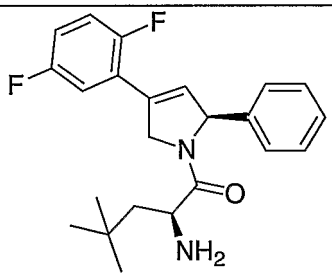
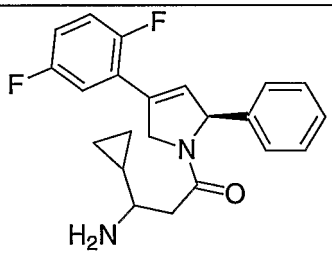
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、表中の化合物は、遊離塩基として単離した。

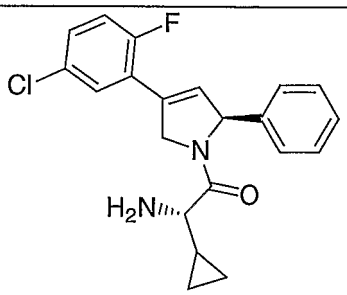
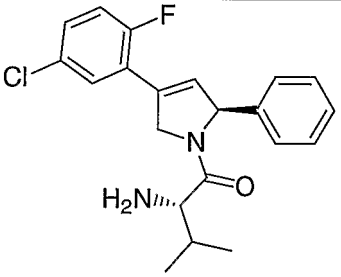
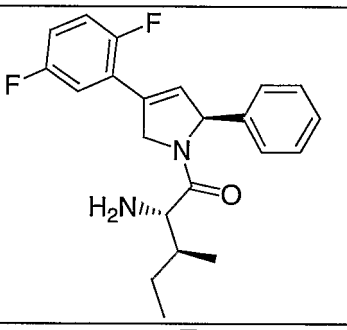
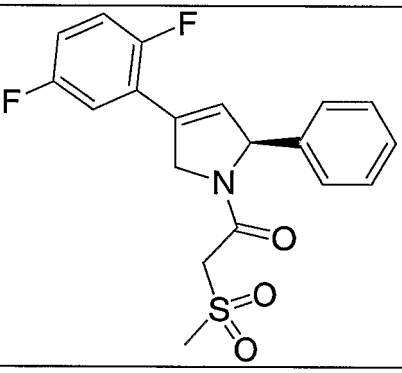
【０２６７】

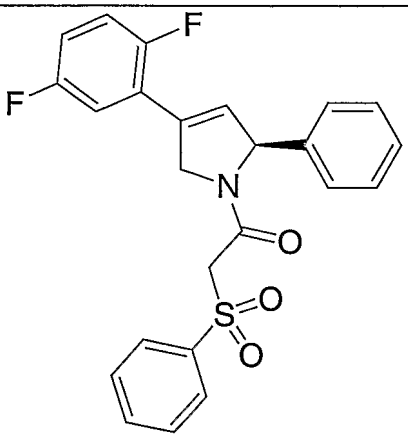
【表９】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
16-2		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 357.1 実測値,357.2 計算値.
16-3		(1S)-1-シクロヘキシル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 397.1 実測値,397.2 計算値.

16-4		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ブト-3-エニルアミン;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 355.0 実測値, 355.2 計算値.
16-5		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ブト-3-イニルアミン;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 353.0 実測値, 353.1 計算値.
16-6		(1S)-1-ベンジル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 405.0 実測値, 405.2 計算値.
16-7		(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 355.0 実測値, 355.2 計算値.
16-8		1-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 343.0 実測値, 343.2 計算値.

16-9		(1S)-1-{[(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 387.0 実測値,387.2 計算値.
16-10		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}ペンチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.1 実測値,371.2 計算値.
16-11		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-3-メチルブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.1 実測値,371.2 計算値.
16-12		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-3,3-ジメチルブチルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 385.1 実測値,385.2 計算値.
16-13		1-シクロプロピル-3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-オキソプロパン-1-アミン;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 369.0 実測値,369.2 計算値.

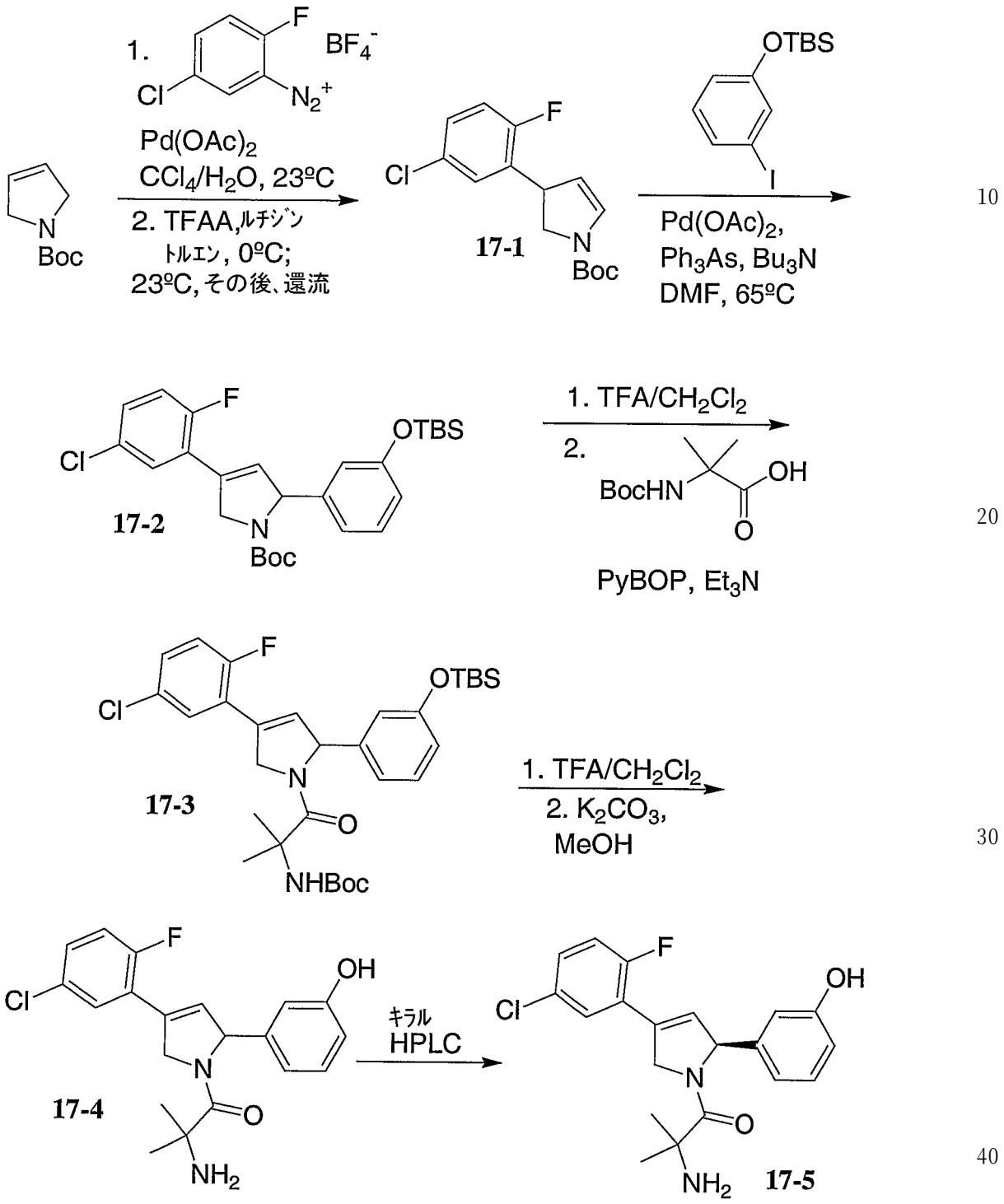
16-14		(1S)-2-[(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-シクロプロピル-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.0 実測値,371.1 計算値.
16-15		(1S)-1-{[(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 372.9 実測値,373.1 計算値.
16-16		(1S,2S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2-メチルブチルアミン; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 371.1 実測値,371.2 計算値.
16-17		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(メチルスルホニル)アセチル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 378.3 実測値,378.1 計算値.

16-18		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-[(フェニルスルホニル)アセチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 440.4 実測値,440.1 計算値.

【０２６８】

【化５０】

図式17



【０２６９】

段階１：３－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７－１）

酢酸パラジウム（ＩＩ）（１０６ｍｇ、０．４７３ｍｍｏｌ、０．０２０当量）を、２３℃で水および四塩化炭素（１：１、１５０ｍＬ）中の２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（４．００ｇ、２３．６ｍｍｏｌ、１当量）およびテトラフルオロホウ酸５－クロロ－２－フルオロベンゼンジアゾニウム（１０．４ｇ、４２．５ｍｍｏｌ、１．８０当量）の激しく攪拌した脱酸素化混合物に添加し、得られた混合物を

２０時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（２００ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ２００ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物をトルエン（２００ｍＬ）に溶解し、得られた溶液を真空下で濃縮して、残留水の共沸除去を促進した。その後、２，６－ルチジン（５．５１ｍＬ、４７．３ｍｍｏｌ、２．００当量）および無水トリフルオロ酢酸（１．６７ｍＬ、１１．８ｍｍｏｌ、０．５００当量）を、－２０℃でトルエン中のその残留物の溶液（１５０ｍＬ）に順次添加した。得られた混合物を－２０℃で５時間保持し、その後、放置してゆっくと２３℃に温めた。２３℃で１６時間後、反応混合物を３０分間、還流させながら加熱した。その反応混合物を放置して２３℃に冷却し、その後、酢酸エチル（１００ｍＬ）と重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中３０％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製して、３－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１７－１）を橙色の油として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－CH_3）２８３．０実測値、２８３．１要求値。

【０２７０】

段階２：２－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７－２）

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、３－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１７－１、１．１００ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、１当量）、ｔ－ブチル（３－ヨードフェノキシ）ジメチルシラン（１．８５ｇ、５．５４ｍｍｏｌ、１．５０当量）、トリブチルアミン（１．７６ｍＬ、７．３９ｍｍｏｌ、２．００当量）、トリフェニルアルシン（０．４５３ｇ、１．４８ｍｍｏｌ、０．４００当量）および酢酸パラジウム（０．１６６ｇ、０．７３９ｍｍｏｌ、０．２００当量）の脱酸素化混合物を６５℃で２０時間加熱した。その反応混合物を水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ８５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初は１００％ヘキサンで、そこからヘキサン中５０％酢酸エチルへと徐々に変化させる）によって精製して、２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１７－２）を橙色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）主回転異性体：δ７．１１－６．５３（ｍ，７Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ），０．７９（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５０４．１実測値、５０４．２要求値。

【０２７１】

段階３：２－［２－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１，１－ジメチル－２－オキソエチルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７－３）

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（１７－２、２７６ｍｇ、０．６８３ｍｍｏｌ、１当量）、トリエチルアミン（２７７ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ、４当量）、ＰＹＢＯＰ（７１１ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、２当量）および２－［（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－メチルプロパン酸（２７８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を６０℃で１８時間温めた。その溶液を濃縮し、残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム飽和水溶液とで分配した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。１０％酢酸エチル／ヘキサ

ンから２０％酢酸エチル／ヘキサンでの溶離によって、２－［２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１，１－ジメチル－２－オキソエチルカルバミン酸ｔ－ブチル（１７－３）を淡黄色のゴムとして得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５８８．９実測値、５８９．０要求値。

【０２７２】

段階４：４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１７－４）

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２－［２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－１，１－ジメチル－２－オキソエチルカルバミン酸ｔ－ブチル（１７－３、２４７ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ、１当量）およびトリフルオロ酢酸（４ｍＬ）の溶液を周囲条件下で１時間攪拌した。その反応物を２３℃で濃縮し、残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム飽和溶液とで分配した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、黄色のゴムを生じた。メタノール中のそのゴムの溶液（５ｍＬ）を炭酸カリウム（２９０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、５．００当量）および水（１ｍＬ）で処理した。その反応混合物を周囲条件下で２時間攪拌し、その後、濃縮した。その水溶液を１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ８に酸性化し、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１７－４）をクリーム色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，２．７Ｈｚ），７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），６．８３（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ），６．３８（ｓ，１Ｈ），５．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３０（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３７５．０実測値、３７５．０要求値。

【０２７３】

段階５：（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１７－５）

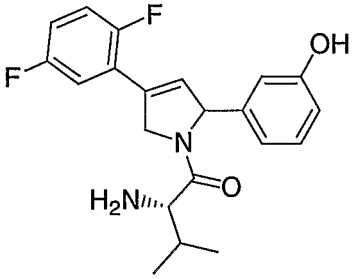
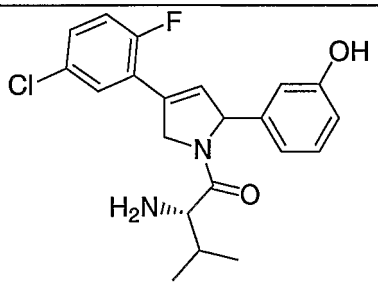
キラル純相ＨＰＬＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤカラム：最初は、ヘキサン中１０％エタノール中の０．１％ジエチルアミン、そこからヘキサン中３０％エタノールへと徐々に変化させる）によるラセミ体４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１７－４）のエナンチオマーの分割によって、最初に溶離するマイナス（－）エナンチオマーとして（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－１－（２－メチルアラニル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（１７－５）を生じた。

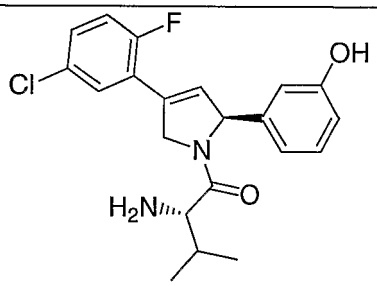
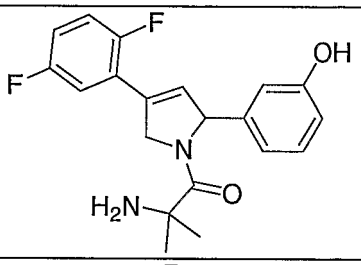
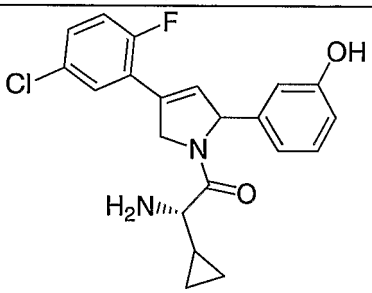
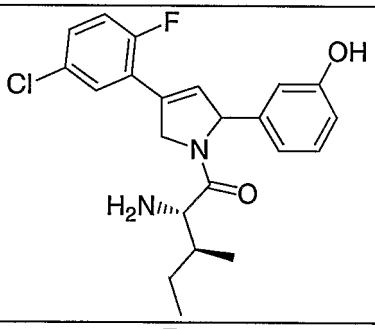
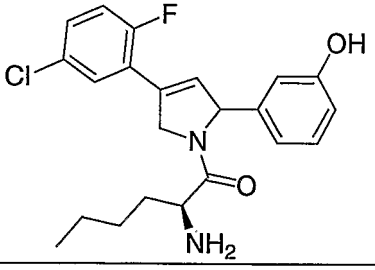
【０２７４】

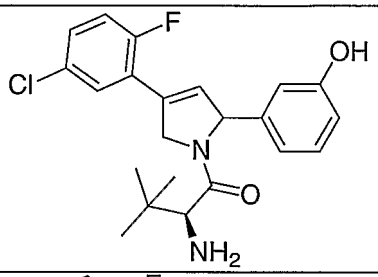
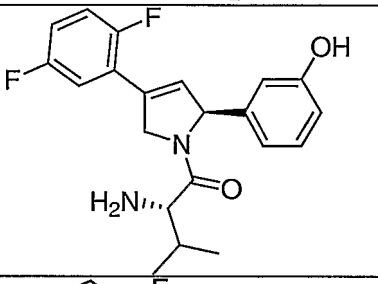
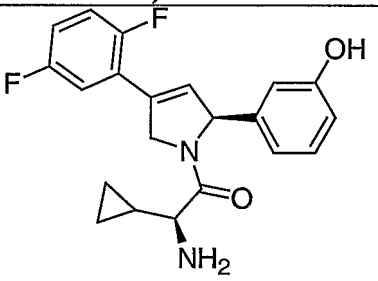
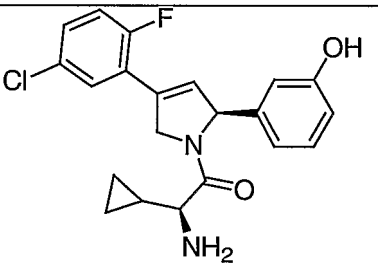
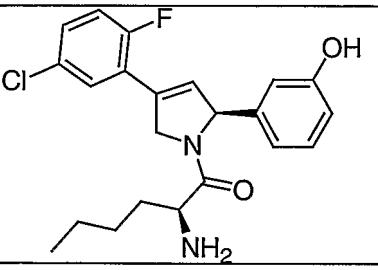
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、表中の化合物は、遊離塩基として単離した。

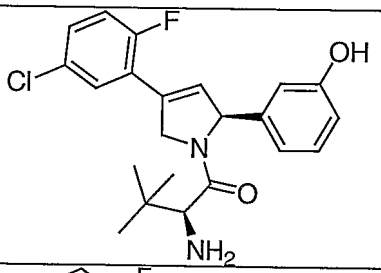
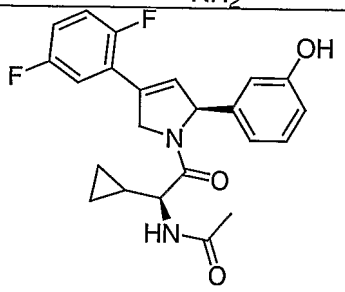
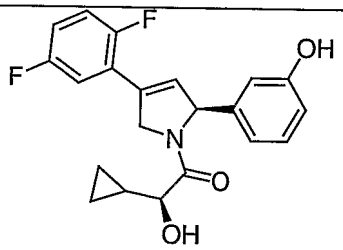
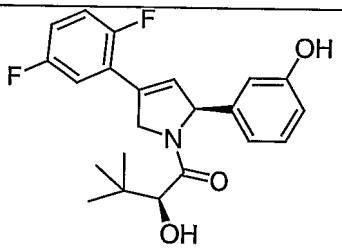
【０２７５】

【表１０】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
17-6		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-バリル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 373.0 実測値,373.2 計算値.
17-7		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-バリル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 389.0 実測値,389.1 計算値.

17-8		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-バリル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 389.0 実測値,389.1 計算値.
17-9		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メチルアラニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 359.0 実測値,359.2 計算値.
17-10		3-[1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 386.9 実測値,387.1 計算値.
17-11		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-イソロイシル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 403.0 実測値,403.2 計算値.
17-12		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-ノルロイシル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 403.0 実測値,403.2 計算値.

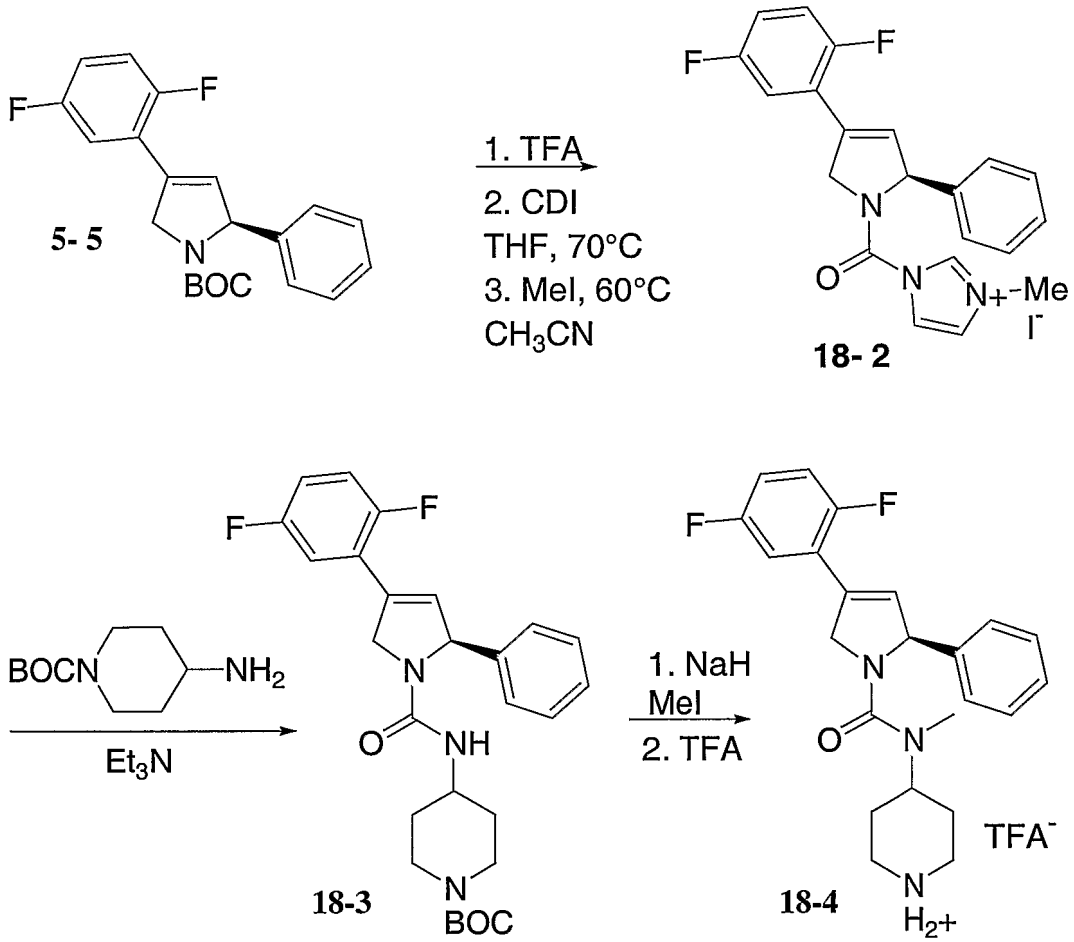
17-13		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メチル-L-バリル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 403.0 実測値,403.2 計算値.
17-14		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-バリル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 373.0 実測値,373.2 計算値.
17-15		3-[(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 370.9 実測値,371.2 計算値.
17-16		3-[(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 387.1 実測値,387.1 計算値.
17-17		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-L-ノルロイシル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 403.3 実測値,403.2 計算値.

17-18		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メチル-L-バリル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 413.4 実測値, 413.2 計算値.
17-19		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 403.0 実測値, 403.2 計算値.
17-20		3-[(2S)-1-[(2S)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 372.3 実測値, 372.4 計算値.
17-21		3-{(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタノイル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル}フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 388.3 実測値, 388.4 計算値.

【０２７６】

【化５１】

図式18



【０２７７】

段階１：１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウム（１８－２）

窒素下の火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、５－５（０．６３ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）および無水CH_2Cl_2（１０ｍＬ）を充填した。得られた溶液をトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）で処理し、２５℃で１．５時間攪拌した。完了したら、その反応物を濃縮し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に吸収させて、５％$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた遊離アミンを無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、カルボニルジイミダゾール（０．３１ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を、完了まで４時間還流させた。その反応物を濃縮して、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に吸収させ、H_2O、ブラインで洗浄した。併せた有機層を乾燥させて（$MgSO_4$）、濃縮した。その粗製アシルイミダゾールを無水CH_3CNに溶解し、ＭｅＩ（２．２ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を２５℃で一晩攪拌した。完了したら、その反応物を濃縮して、１８－２を橙色の固体として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３６５．９実測値、３６６．１要求値。

【０２７８】

段階２：４－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝アミノ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８－３）

粗製１８－２（１１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を無水CH_2Cl_2（３ｍＬ）に懸濁

させ、４－アミノ－１－ｔ－ブチルオキシカルボニル－ピペリジン（２３５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（０．１ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）で順次処理した。その懸濁液を６時間攪拌し、完全溶解が観察された。完了後、その反応物をさらにＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）で希釈し、１ＮのＨＣｌで洗浄して、すべての未結合アミンおよびＥｔ$_3$Ｎを除去した。有機層を乾燥させて（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製１８－３を黄色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）３＋Ｈ）４２７．９実測値、４２８．１要求値。

【０２７９】

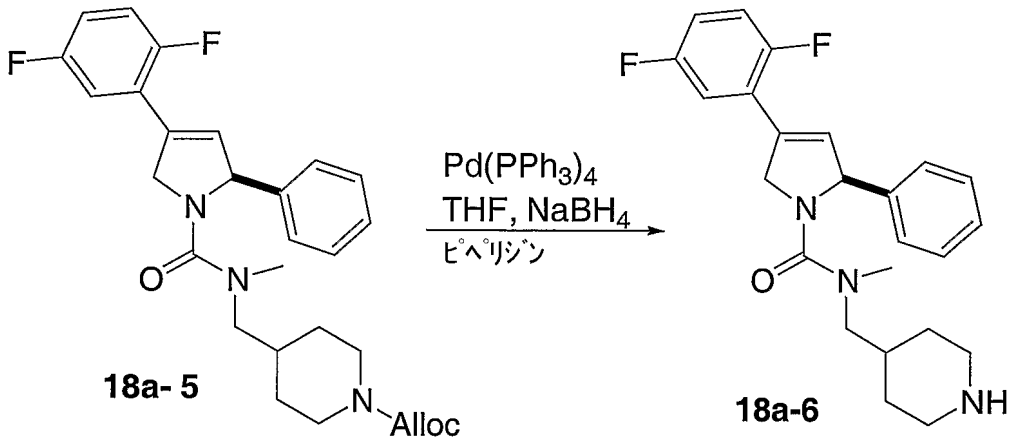
段階３：（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－ピペリジン－４－イル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１８－４）

粗製１８－３（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解し、Ｎ$_2$下で０℃に冷却した。ＮａＨ（２８ｍｇ，１．１７ｍｍｏｌ）をニートで添加し、その反応物を３０分間、０℃で攪拌した。Ｈ$_2$の発生が収まった後、ＭｅＩ（０．１５ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）添加し、その反応物を１２時間、２５℃で攪拌した。完了したら、その反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を５％ＮＨ$_4$Ｃｌ（１ｘ１０ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（３ｘ５ｍＬ）およびブライン（１ｘ１０ｍＬ）で順次洗浄した。有機層を乾燥させて（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗製油を無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液をトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）で処理し、１時間、２５℃で攪拌した。完了したら、その反応物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーに直接付して、１８－４を生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），６．００（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｍ，４Ｈ）；ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３９８．０実測値、３９８．２要求値。

【０２８０】

【化５２】

図式18a



【０２８１】

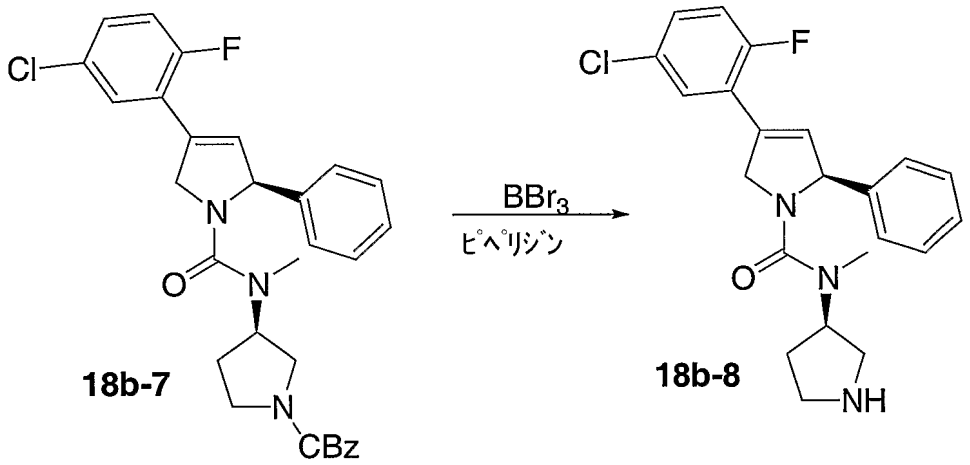
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－（ピペリジン－４－イルメチル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１８ａ－６）

火炎乾燥し、N_2パージした撹拌棒装備フラスコに、無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１８ａ－５（Ｎ－メチル－Ｎ－（１－アリルオキシカルボニル－４－ピペリジニルメチル）－アミンを使用したことを除き、図式１８に示したのと同じ方法で調製したもの）（２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ）をニートで添加し、その後、ＮａＢＨ$_4$（３ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を添加して、その反応物を一晩、２５℃で撹拌した。完了したら、ピペリジン（１０μＬ）を添加し、その反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈して、５％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた（ＭｇＳＯ$_4$）。濾過して、減圧下で濃縮した後、その粗製生成物を逆相カラムクロマトグラフィーに付して、純粋な１８ａ－６をＴＦＡ塩として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４１２．０実測値、４１２．２要求値。

【０２８２】

【化５３】

図式18b



【０２８３】

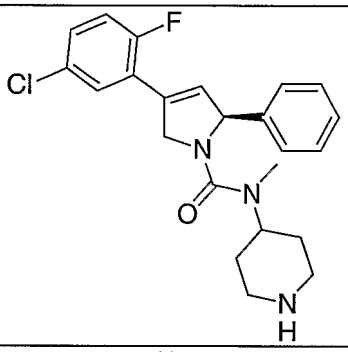
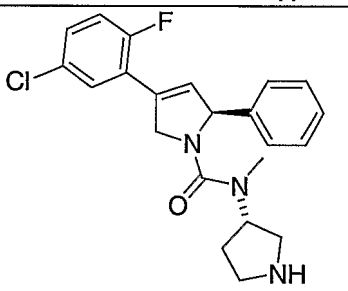
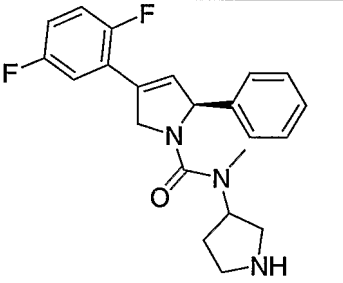
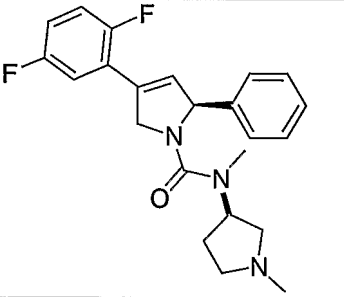
（２Ｓ）－４－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－２－フェニル－Ｎ－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１８ｂ－８）

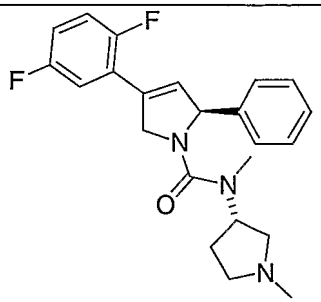
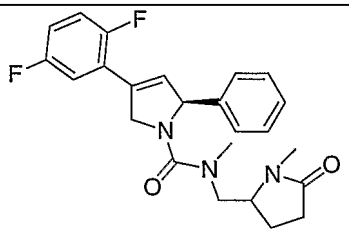
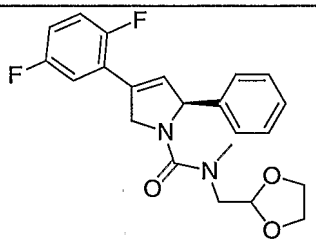
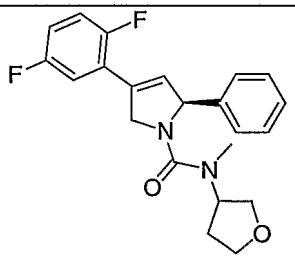
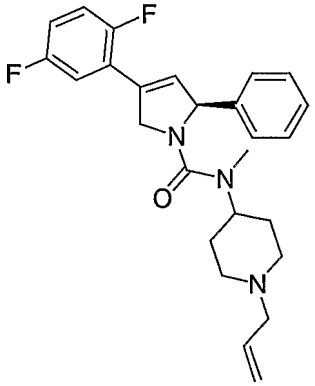
火炎乾燥し、N_2パージした撹拌棒装備フラスコに、CH_2Cl_2（３ｍＬ）中の１８ｂ－７（Ｎ－メチル－Ｎ－（３－ピロリル）－アミンを使用したことを除き、図式１８に示したのと同じ方法で調製したもの）（１４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を添加した。０℃に冷却した後、ＢＢｒ$_3$（０．１０ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。その反応物を１．５時間、０℃で撹拌した。完了したら、ピペリジン（１０μＬ）を添加し、その反応物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）で希釈して、５％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させて（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーによって、１８ｂ－８を白色の固体として得た（ＴＦＡ塩として単離）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１１．８６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｍ，７Ｈ），７．０８（ｍ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１４．１，１Ｈ），３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｍ，１　Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４００．０実測値、４００．１要求値

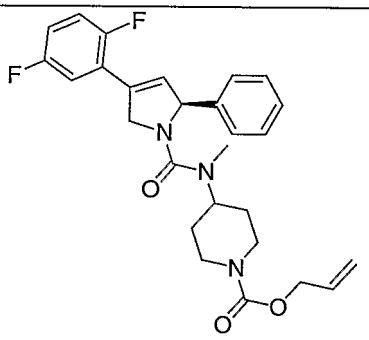
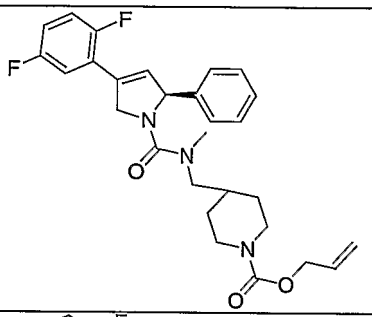
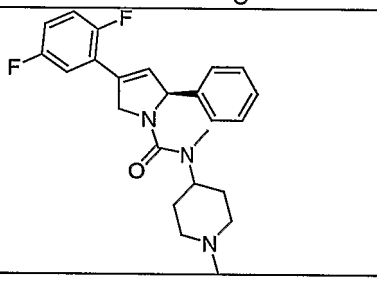
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、表中の化合物は、遊離塩基として単離した。

【０２８４】

【表１１】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
18-5		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-ピペリジン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 414.0 実測値, 414.1 計算値.
18-6		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 400.0 実測値, 400.1 計算値.
18-7		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-ピロリジン-3-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 384.0 実測値, 384.2 計算値.
18-8		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 398.1 実測値, 398.2 計算値.

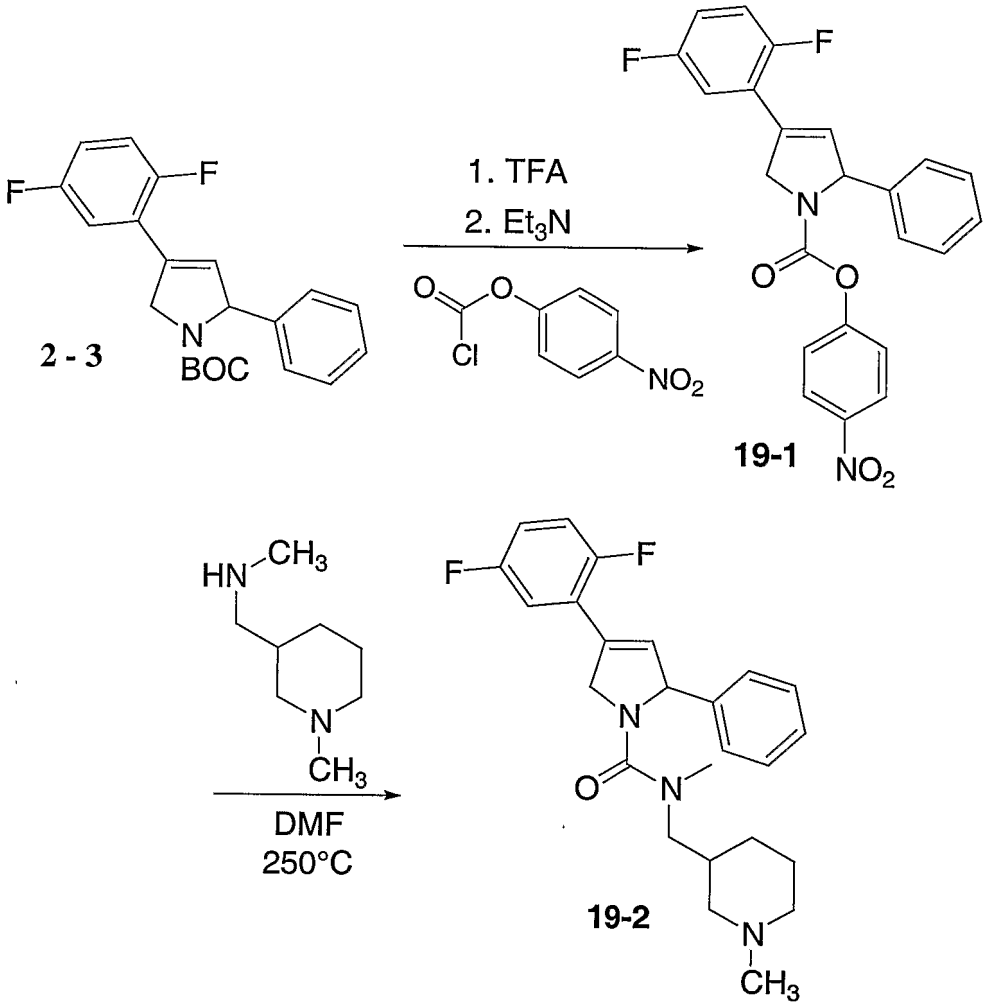
18-9		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 398.1 実測値, 398.2 計算値.
18-10		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-[(1-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メチル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 426.1 実測値, 426.2 計算値.
18-11		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 401.0 実測値, 401.2 計算値.
18-12		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-テトラヒドロフラン-3-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 385.0 実測値, 385.2 計算値.
18-13		(2S)-N-(1-アリルピペリジン-4-イル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 438.1 実測値, 438.2 計算値.

18-14		4-[{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸アリル	LRMS *m/z* (M+H) 482.0 実測値, 482.2 計算値.
18-15		4-{[{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸アリル	LRMS *m/z* (M+H) 496.1 実測値, 496.2 計算値.
18-16		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 412.4 実測値, 412.5 計算値.

【０２８５】

【化５４】

図式19



【０２８６】

４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸４－ニトロフェニル（１９－１）

窒素下の火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、２－３（０．７１ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）および無水CH_2Cl_2（５０ｍＬ）を充填した。得られた溶液をトリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）で処理し、１時間、２５℃で攪拌した。完了後、その反応物を濃縮し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に吸収させて、５％$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた遊離アミンを無水CH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解し、クロロギ酸ｐ－ニトロフェニル（０．４４ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を、完了まで４時間、２５℃で攪拌した。その反応物を濃縮して、１９－１を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．２２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｍ，５Ｈ），６．４３（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｍ，２Ｈ）；ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４２２．９実測値、４２３．１要求値。

【０２８７】

段階２：４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１９－２）

１９－１（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、マイクロ波反応管の中の無水ＤＭＦ（１

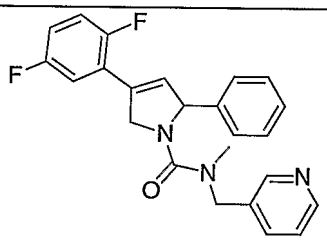
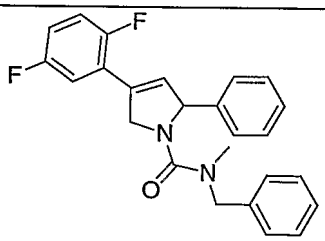
．０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を４－アミノメチル－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－ピペリジン（１３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）で処理した。その溶液を、マイクロ波を照射しながら、６分間、２５０℃で攪拌した。その暗褐色の反応物を逆相カラムクロマトグラフィーによって直接精製して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（１９－２、４つのジアステレオマーの混合物）を生じた（ＴＦＡ塩として単離）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４２６．２実測値、４２６．２要求値。

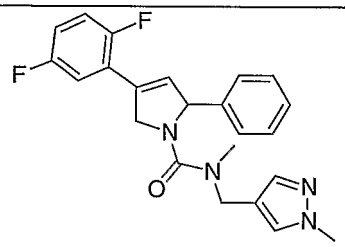
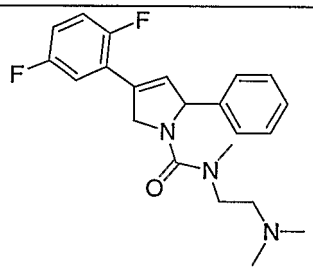
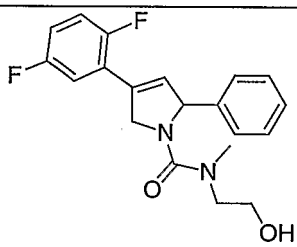
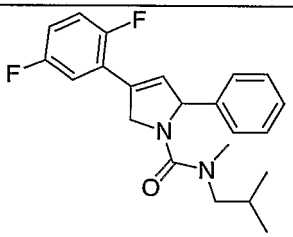
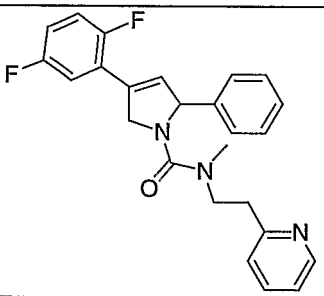
【０２８８】

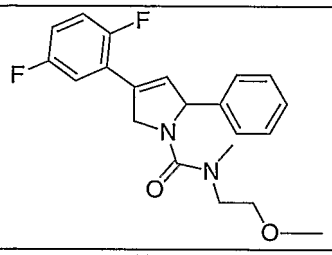
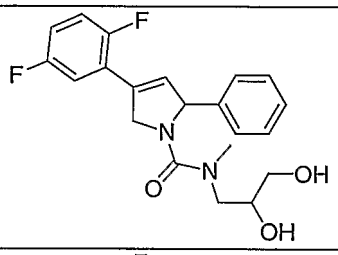
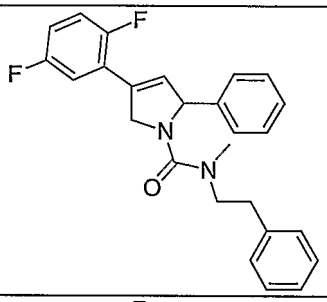
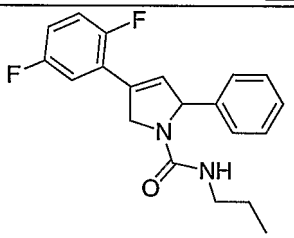
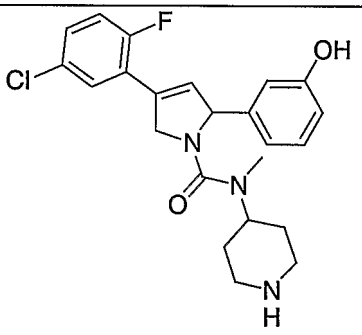
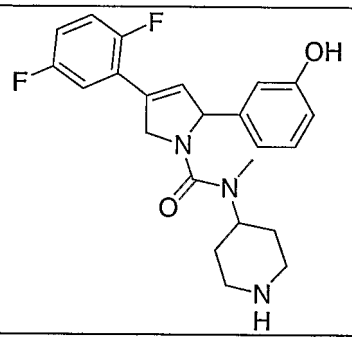
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、表中の化合物は、遊離塩基として単離した。

【０２８９】

【表１２】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
19-3		4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-N-ﾒﾁﾙ-2-ﾌｪﾆﾙ-N-(ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙﾒﾁﾙ)-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 406.1 実測値,406.2 計算値.
19-4		N-ﾍﾞﾝｼﾞﾙ-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-N-ﾒﾁﾙ-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 405.2 実測値,405.2 計算値.

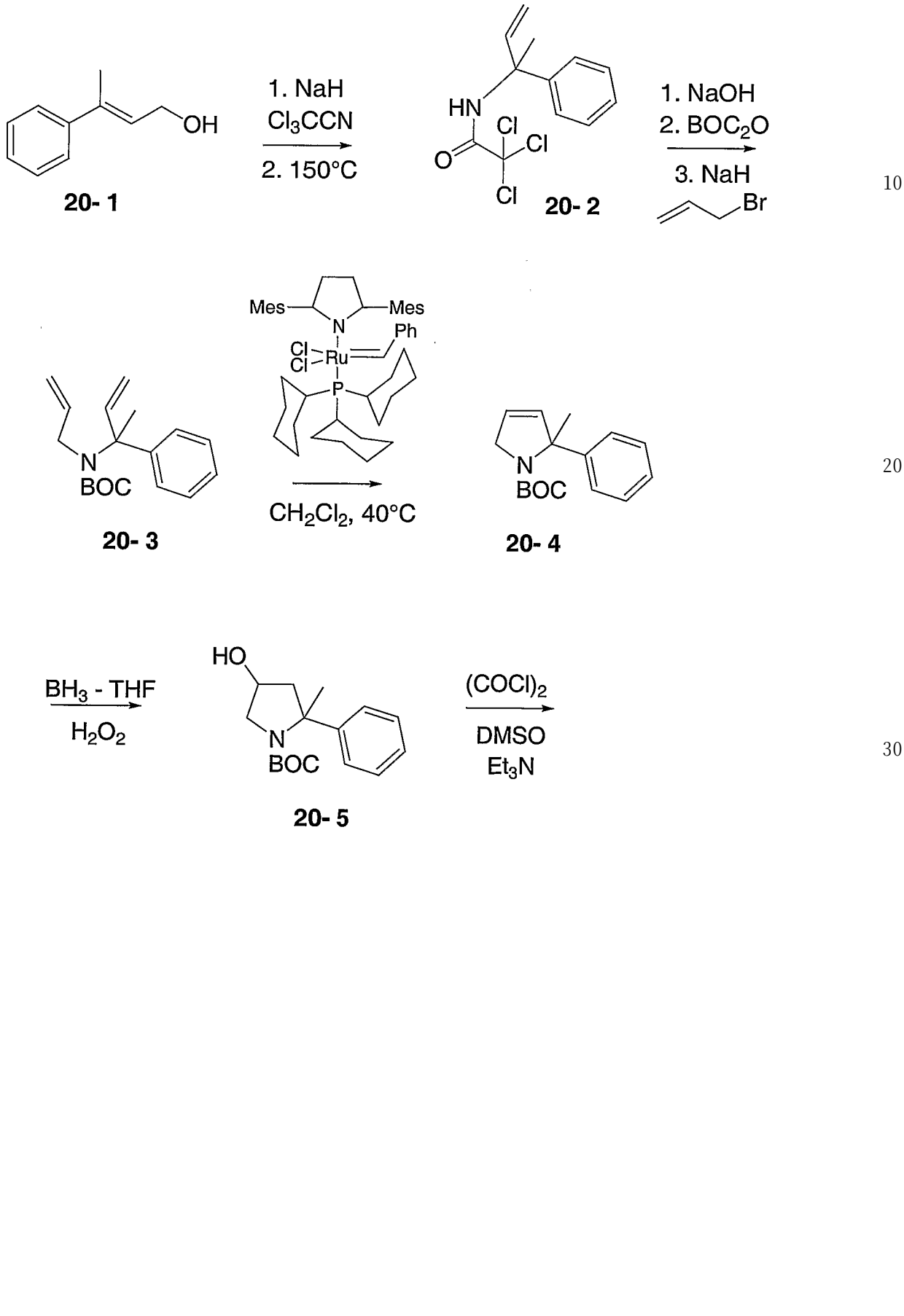
19-5		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 409.2 実測値,409.2 計算値.
19-6		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 386.2 実測値,386.2 計算値.
19-7		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 359.1 実測値,359.0 計算値.
19-8		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-イソブチル-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 371.2 実測値,371.2 計算値.
19-9		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 420.2 実測値,420.2 計算値.

19-10		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 373.1 実測値,373.2 計算値.
19-11		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 389.1 実測値,389.2 計算値.
19-12		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-(2-フェニルエチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 419.1 実測値,419.2 計算値.
19-13		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-N-プロピル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 343.1 実測値,343.1 計算値.
19-14		4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 430.0 実測値,429.2 計算値.
19-15		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド; TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 414.0 実測値,413.2 計算値.

【０２９０】

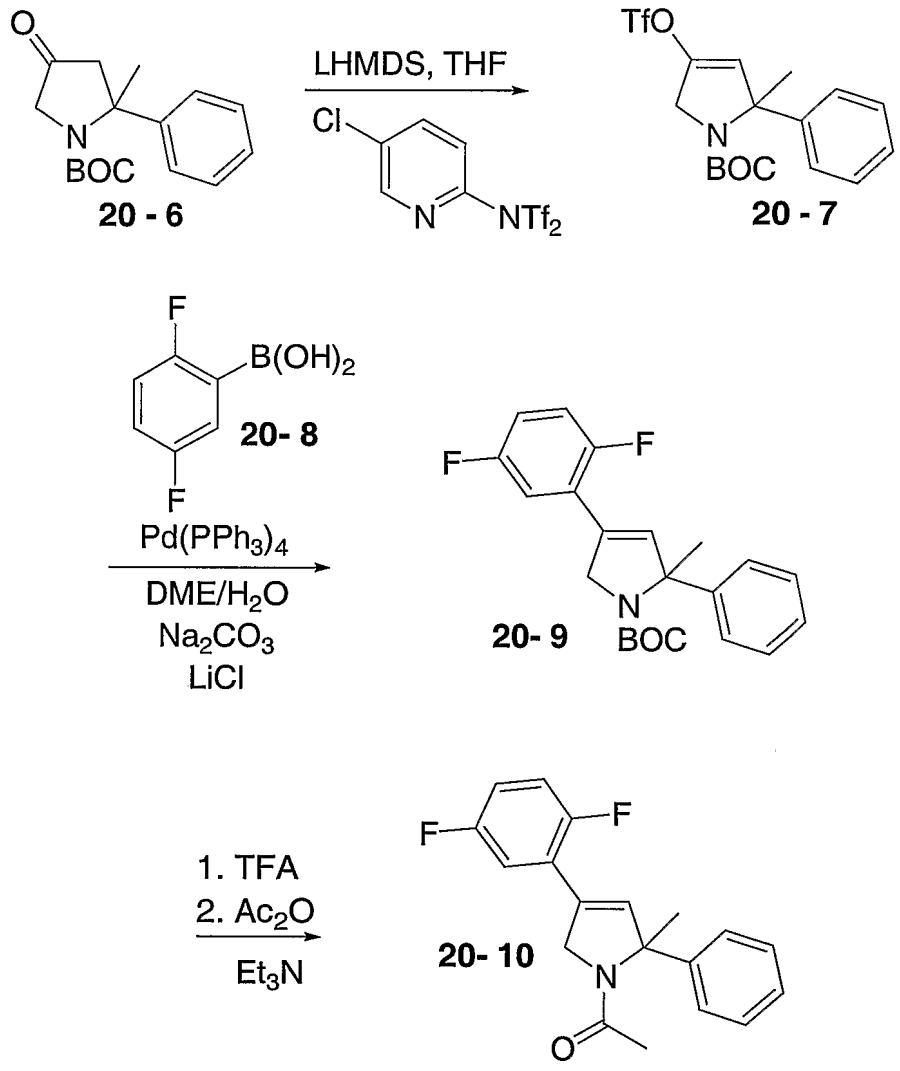
【化５５】

図式20



20- 1　20- 2　20- 3　20- 4　20- 5

図式20（続き）



【０２９１】

段階１：２，２，２－トリクロロ－Ｎ－（１－メチル－１－フェニルプロプ－２－エニル）－Ｎ－（２－メチルプロプ－２－エニル）アセトアミド（２０－２）

窒素下の火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、Ｚ－３－フェニル－ブテン－１－オール（３．１ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）および無水Et_2O（１００ｍＬ）を充填した。得られた溶液をＮａＨ（０．０５ｇ、２．１ｍｍｏｌ）で処理し、３０分、０℃で攪拌した。その冷却溶液にトリクロロアセトニトリル（４．１２ｍＬ、４１．１ｍｍｏｌ）を添加し、さらに2時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、０．１当量のメタノールを含有するペンタン（１００ｍＬ）をその残留物に添加して、１時間、激しく攪拌した。得られた溶液を濃縮し、ペンタン（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、２，２，２－トリクロロエタンイミド酸２－（Ｅ）－３－フェニルブト－２－エニルを得た。キシレン（８０ｍＬ）をその粗製残留物に添加して、その溶液を３時間、１５０℃で加熱した。その温溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、２，２，２－トリクロロ－Ｎ－（１－メチル－１－フェニルプロプ－２－エニル）－Ｎ－（２－メチルプロプ－２－エニル）アセトアミド（２０－２）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．３９（ｍ，５Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（

ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ）１．８９（ｓ，３Ｈ）；ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）２９４．２実測値、２９４．６要求値。

【０２９２】

段階２：アリル（１－メチル－１－フェニルプロプ－２－エニル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０－３）

トリクロロ酢酸（２０－２）（０．９８ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を、６Ｍ　ＮａＯＨ／ＥｔＯＨの１：１溶液（１０ｍＬ）中で７２時間攪拌した。その溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製した。その精製アミンを、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）中のBOC_2O（３．８１ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１．７６ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）と併せた。その後、その溶液を３５℃で２４時間加熱した。５％$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３ｘ７５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、１－メチル－１－フェニルプロプ－２－エニルカルバミン酸ｔ－ブチルを得た。そのＢＯＣ保護アミンを、N_2下、０℃で、無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解した。ＮａＨ（０．１９ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を添加して、その溶液を０℃で３０分間攪拌した。臭化アリル（１．３７ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ）をニートで添加し、反応混合物を２４時間、２５℃で攪拌した。その反応混合物を５％$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３ｘ７５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を、その後、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、アリル（１－メチル－１－フェニルプロプ－２－エニル）カルバミン酸ｔ－ブチル（２０－３）を得た。

【０２９３】

^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．２０（ｍ，５Ｈ），６．３４（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，１７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄｄｔ，Ｊ＝５．８，１１．３，２１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｍ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝２０．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ）；ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－Ｃ（ＣＨ３）３）２３２．１実測値、２３２．２要求値。

【０２９４】

段階３：２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０－４）

CH_2Cl_2（５００ｍＬ）中の２０－３（０．７８ｇ、２．７ｍｍｏｌ）および二塩化トリクロロヘキシルホスフィン［１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－４，５－ジヒドロイミダゾール－２－イリデン］［ベンジリデン］ルテニウム（ＩＶ）（０．０４ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2下、４０℃で１時間攪拌した。その反応混合物を減圧化で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２０－４）を得た。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．２５（ｍ，５Ｈ），５．７９（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｍ，１Ｈ），１．８（ｓ，３Ｈ），１．５（ｓ，９　Ｈ）；ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）２６０．１実測値、２６０．２要求値。

【０２９５】

段階４：４－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０－５）

０℃で無水ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の２０－４（０．５０ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液を、BH_3：ＴＨＦ（１．９３ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）で処理し、その後、１時間、２５℃で攪拌した。水（０．３５ｍＬ、１９．２ｍｍｏｌ）を添加し、その後、３ＮのＮａＯＨ

（０．２３ｍＬ、５．８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を０℃に冷却した後、３０％H_2O_2（０．２２ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）を添加した。その反応物を$NaHCO_3$飽和水溶液（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）とで分配した。併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥させて、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュカラム（SiO_2、０から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、４－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２０－５）を生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）２７８．２実測値、２７８．１要求値。

【０２９６】

段階５：２－メチル－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０－６）

窒素下の火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、無水CH_2Cl_2（５ｍＬ）を充填した。そのフラスコを－７８℃の冷却浴に浸した。塩化オキサリル（０．２４ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）をニートで添加し、その後、ＤＭＳＯ（０．２９ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）を一滴ずつ添加した。その反応物を１０分間、－７８℃で攪拌した後、最少量のCH_2Cl_2中のアルコール２０－５（０．１９ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液をさらに１時間、－７８℃で攪拌した後、Et_3N（０．７６ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）をニートで一滴ずつ添加した。その反応物を２時間かけて０℃に温めた。完了後、その反応溶液を５％$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残留物をそのままビニルトリフレート生成段階に持ち越した。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ－Ｃ（CH_3）$_3$＋Ｈ）２２０．１実測値、２２０．２要求値。

【０２９７】

段階６：２－メチル－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０－７）

－７８℃で無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中のケトン２０－６（７０ｍｇ、２５μｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（２５４ｍＬ、２５μｍｏｌ）を添加し、得られた黄色の溶液を１時間攪拌した。Ｃｏｍｉｎｓ試薬（１１０ｍｇ、２８μｍｏｌ）をニートで添加し、その反応物を放置して、１時間かけて０℃に温めた。その反応混合物を、５％NH_4Clが入っている分液漏斗に注入し、その後、CH_2Cl_2（２ｘ１０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を乾燥させて（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、粗製トリフレート２０－７を生じ、それを直接、鈴木カップリング段階に持ち越した。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ－CH_3＋Ｈ）３９３．０実測値、３９３．２要求値。

【０２９８】

段階７：４－（２．５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０－９）

脱気した４：１　ＤＭＥ／H_2O（２ｍＬ）中の粗製中間体２０－７（１００ｍｇ、２５μｍｏｌ）を、２，５－ジフルオロフェニルボロン酸（２０－８、１００ｍｇ、６１μｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（７８ｍｇ、７４μｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（３１ｍｇ、７４μｍｏｌ）およびＰｄ（PPh_3）$_4$（１３ｍｇ、１２μｍｏｌ）で処理した。その反応物をN_2下で保持し、１時間、９０℃に加熱した。完了したら、その反応物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、純粋な２０－９を透明な油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４０８．０実測値、４０８．２要求値。

【０２９９】

段階９：１－アセチル－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（２０－１０）

窒素下の火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、２０－９（１４ｍｇ、３８μｍｏｌ）および無水CH_2Cl_2（１ｍＬ）を充填した。得られた溶液をトリフルオロ酢酸（０．２

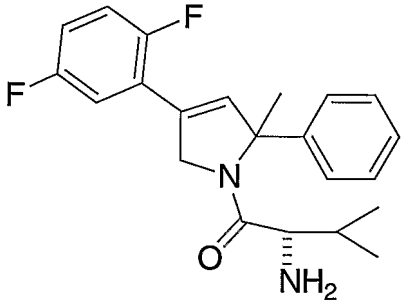
ｍＬ）で処理し、１時間、２５℃で攪拌した。完了したら、その反応物を濃縮し、トルエン（５ｍＬ）で希釈して、再び濃縮した。その後、そのＴＦＡ塩を２５℃でCH_2Cl_2に懸濁させ、Et_3N（５０μＬ、３８０μｍｏｌ）および無水酢酸（２５μＬ、２０μｍｏｌ）で順次処理した。１時間後、反応が完了した。その反応物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、２０－１０を透明な油として生じた。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．３６（ｍ，５Ｈ），７．０３（ｍ，３Ｈ），６．２２（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｍ，２Ｈ），２．１５および２．０５（ｓ，３Ｈ，回転異性体），１．９８および１．７４（ｓ，３Ｈ，回転異性体）；ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３１４．０実測値、３１４．２要求値。

【０３００】

以下の化合物を上記の手順の簡単な変形によって調製し、ＴＦＡ塩として単離した。

【０３０１】

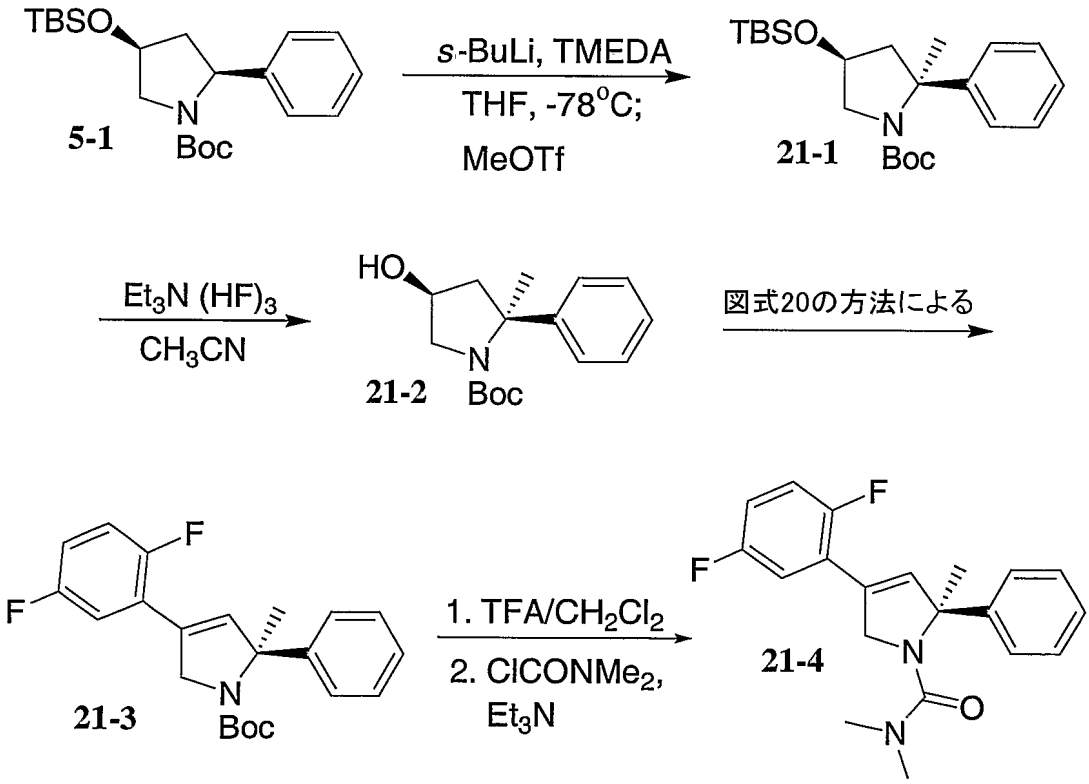
【表１３】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
20-11		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 371.1実測値,371.2計算値.

【０３０２】

【化５６】

図式２１



【０３０３】

段階１：（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１－１）

シクロヘキサン中のｓ－ＢｕＬｉの溶液（１．４Ｍ、２．６５ｍＬ、３．７１ｍｍｏｌ、１．４０当量）を、－７８℃でＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のテトラメチルエチレンジアミン（０．８８０ｍＬ、５．８３ｍｍｏｌ、２．２０当量）および（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－１、１．００ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加した。得られた明黄色の混合物を１時間攪拌し、その後、トリフルオロメタンスルホン酸メチル（１．２０ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。その混合物を０℃に温め、３０分攪拌し、その後、塩化ナトリウム飽和溶液（１００ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ７５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン、そこからヘキサン中５０％酢酸エチルへと徐々に変化させる）によって精製して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２１－１）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３８－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．３９（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．８，５．１Ｈｚ），３．６５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），２．２８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．０，４．５Ｈｚ），２．１３（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｓ，９Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ），０．０３（ｓ，３Ｈ），０．０２（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ）２９２．２実測値、２９２．２要求値。

【０３０４】

段階２：（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１－２）

アセトニトリル（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２１－１、２５０ｍｇ、０．６３８ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン・トリヒドロフルオライド（０．３１０ｍＬ、１．９１ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液を２３℃で１６時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中５０％酢酸エチルへと徐々に変化させる）によって精製して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２１－２）を無色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ）２７８．２実測値、２７８．２要求値。

【０３０５】

段階３：（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２１－４）

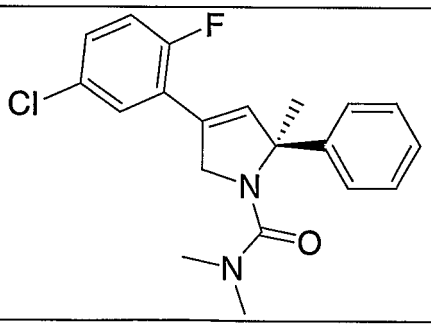
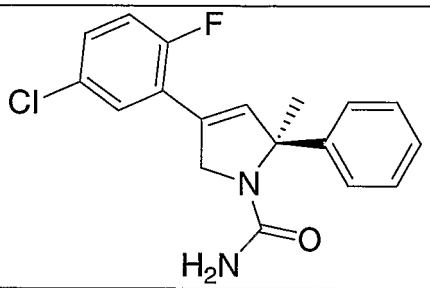
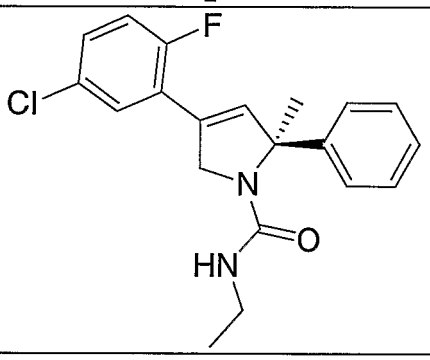
トリフルオロ酢酸とジクロロメタンの１：１混合物（１０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－メチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２１－３、図式２０の手順により（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２１－２）から調製したもの、２４ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をトルエン共沸物（２ｘ１０ｍＬ）によって乾燥させ、その後、ジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（０．０９０ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ、１０当量）および塩化ジメチルカルバモイル（０．０３０ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加して、得られた混合物を４０℃で６時間攪拌し、その後、２３℃で２時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（３０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ２５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中４０％酢酸エチルへと徐々に変化させる）によって精製して、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（２１－４）をオフホワイトの固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４０（ｂｒ　ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．３２（ｂｒ　ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．２２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．０８－６．９１（ｍ，３Ｈ），６．２４（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，１．５Ｈｚ），４．７７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，１．５Ｈｚ），２．７７（ｓ，６Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４３．０実測値、３４３．２要求値。

【０３０６】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

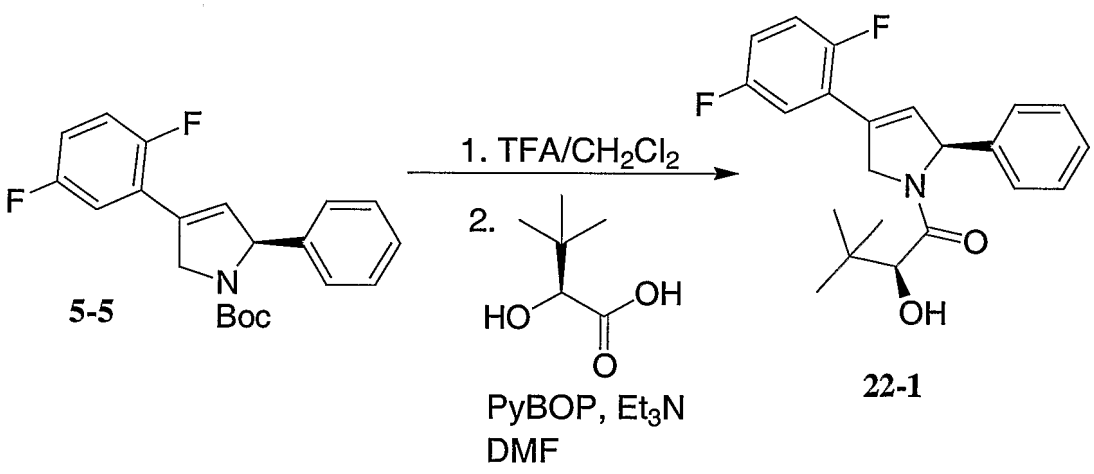
【０３０７】

【表１４】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
21-5		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N,N,2-トリメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;	LRMS *m/z* (M+H) 359.0 実測値,359.1 計算値.
21-6		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 331.0 実測値, 331.1 計算値.
21-7		(2S)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-エチル-2-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 359.0 実測値, 359.1 計算値.

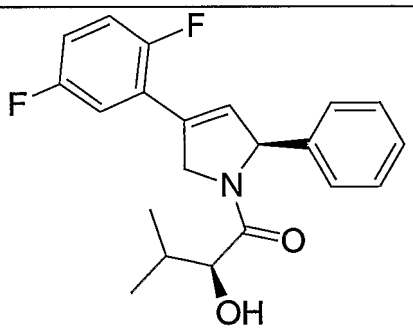
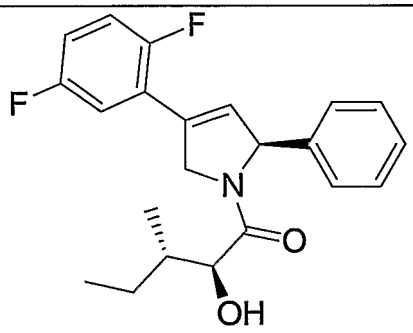
【０３０８】
【化５７】

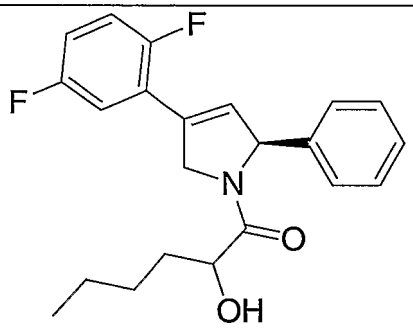
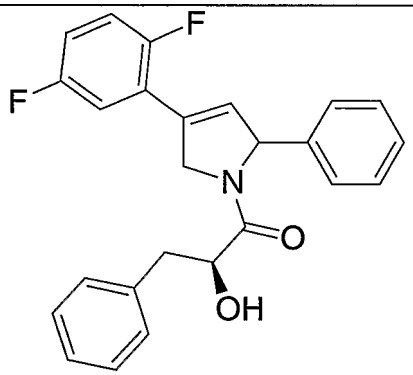
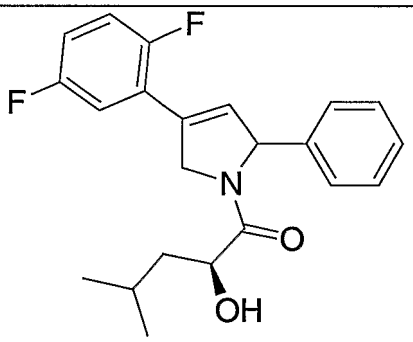
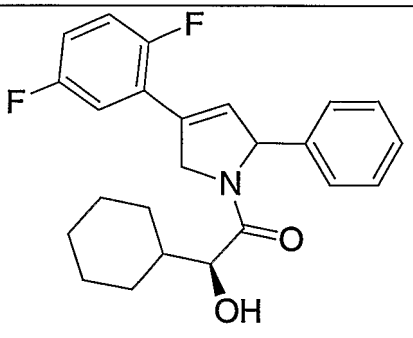
図式22

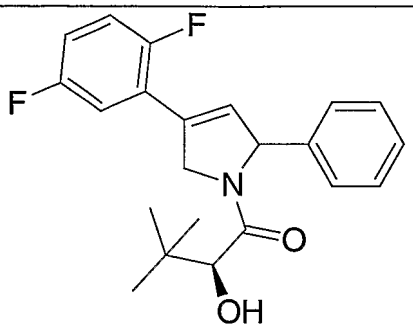
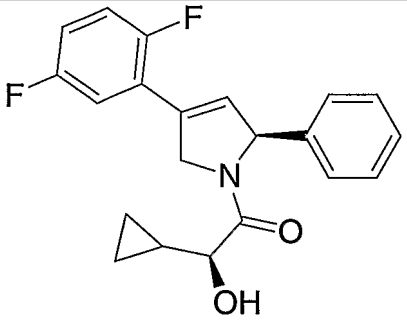


【０３０９】
（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－オール（２２－１）
ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の１：１混合物（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル－（５－５、１１３ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をトルエン共沸物（１ｘ１０ｍＬ）により乾燥させ、その後、ＤＭＦ（４ｍＬ）に溶解した。トリエチルアミン（０．１７６ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ、４．００当量）、（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチル酪酸（８４ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、２．００当量）およびＰＹＢＯＰ（３２９ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加し、得られた混合物を２３℃で２４時間攪拌した。追加のトリエチルアミン（０．１７６ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ、４．００当量）、（２Ｓ）－２－ヒドロキシ－３，３－ジメチル酪酸（８４ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、２．００当量）およびＰＹＢＯＰ（３２９ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加し、得られた混合物を２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を水（７０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ５５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－オール（２２－１）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）回転異性体：δ７．４３－７．０２（ｍ，８Ｈ），６．４２（ｍ，１Ｈ），５．９３（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．１６（主回転異性体，ｓ，１Ｈ），３．８５（副回転異性体，ｓ，１Ｈ），１．００（副回転異性体，ｓ，９Ｈ），０．９２（主回転異性体，ｓ，９Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３７２．０実測値、３７２．２要求値。
【０３１０】
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。
【０３１１】

【表１５】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
22-2		(2S)-1-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 358.0 実測値, 358.2 計算値.
22-3		(2S,3S)-1-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-メチル-1-オキソペンタン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 372.0 実測値, 372.2 計算値.

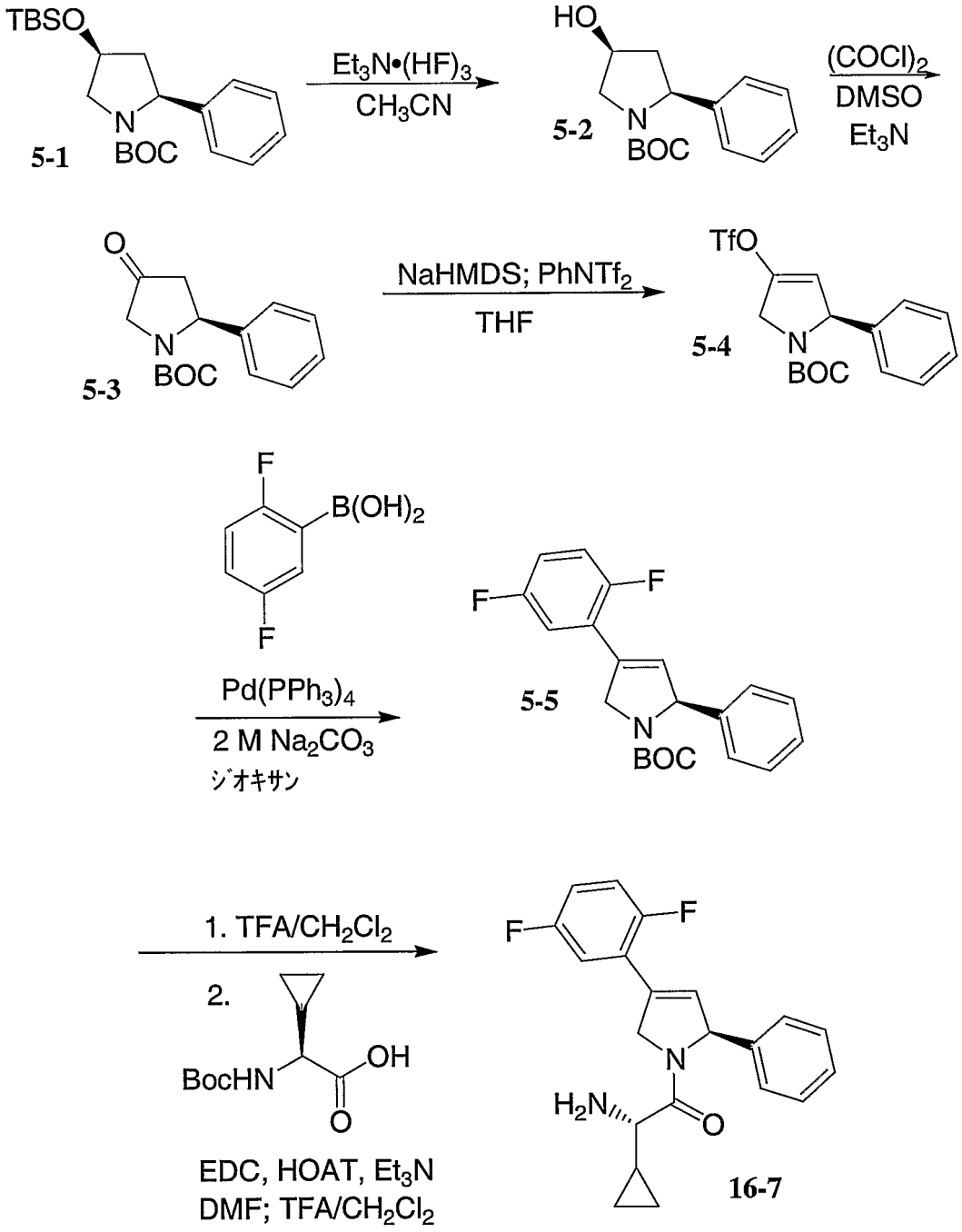
22-4		1-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-オキソヘキサン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 372.0 実測値, 372.2 計算値.
22-5		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 406.1 実測値, 406.2 計算値.
22-6		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-4-メチル-1-オキソペンタン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 372.0 実測値, 372.2 計算値.
22-7		(1S)-1-シクロヘキシル-2-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタノール	LRMS *m/z* (M+H) 398.1 実測値, 398.2 計算値.

22-8		(2S)-1-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-オール	LRMS *m/z* (M+H) 372.0 実測値, 372.2 計算値.
22-9		(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタノール	LRMS *m/z* (M+H) 356.3 実測値, 356.1 計算値.

【０３１２】

【化５８】

図式23



【０３１３】

段階１：（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５－２）

火炎乾燥した撹拌棒装備フラスコに、（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－１、Ｍａｅｄａら，Ｓｙｎｌｅｔｔ　２００１，１８０８－１８１０の方法により（Ｓ）－（－）－４－クロロ－３－ヒドロキシブチロニトリルから調製したもの、７．８ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）および無水アセトニトリル（２０．０ｍＬ）を添加した。得られた溶液を、N_2下で撹拌しながらトリエチルアミン・トリヒドロフルオライド（１０．１ｍＬ、６２．０ｍｍｏｌ）で処理した。その反応物を１２時間、４０℃で撹拌した。その後、その反応

物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈して、５％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液に注入した。気体の発生が治まった後、有機層をさらに三回、５％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、粗製生成物を生じた。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンからの再結晶をおこなって、（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－２）を白色の結晶質固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）回転異性体δ７．３８－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５０および１．２０（ｂｒ　ｓ，９Ｈ）；ＭＳ２０８．０実測値、２０８．１（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）要求値。

【０３１４】

段階２：（２Ｓ）－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５－３）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、１５０ｍＬの無水ジクロロメタンを添加し、それを－７８℃に冷却した。塩化オキサリル（３．８ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（４．８ｍＬ、６１ｍｍｏｌ）を順次添加し、その反応物を１０分間攪拌した。１０ｍＬの無水ジクロロメタン中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－２、２．２８ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）を一滴ずつ添加し、１時間、－７８℃で攪拌した。トリエチルアミン（１２ｍＬ、８７ｍｍｏｌ）を添加し、その反応物を１時間かけて０℃に温めた。完了後、反応物を５％ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。有機層を濃縮して、（２Ｓ）－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－３）を生じた。ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いて再結晶を行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３５（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｍ，２Ｈ），５．３８（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ　１８．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄ，Ｊ＝１８．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｂｒ　ｓ，９Ｈ）；ＭＳ２０６．０実測値、２０６．１（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）要求値。

【０３１５】

段階３：（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５－４）

火炎乾燥した攪拌棒装備フラスコに、ケトン（２Ｓ）－４－オキソ－２－フェニルピロリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－３、２．００ｇ、７．６５ｍｍｏｌ）および無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）を添加した。得られた溶液を－７８℃に冷却し、ナトリウムヘキサメチルジシリルアミド（ＮａＨＭＤＳ、８．４２ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、８．４２ｍｍｏｌ）を一滴ずつ添加して処理した。その反応物を１時間、－７８℃で攪拌し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－［（トリフルオロメチル）スルホニル］メタンスルホンアミド（３．０１ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）の溶液をカヌーレにより添加した。その反応混合物を０℃に温め、３０分間攪拌した。その後、反応混合物をブライン（２００ｍＬ）と、酢酸エチルとヘキサンの１：１混合物（２００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－４）を橙色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）主回転異性体：δ７．３０（ｍ，５Ｈ），５．７２（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ３７９．０実測値　３７９．１（Ｍ－ＣＨ$_3$）要求値。

【０３１６】

段階４：（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５－５）

ジオキサン（１００ｍＬ）中の粗製（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロ

メチル）スルホニル］オキシ}－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－４、７．６５ｍｍｏｌ）、２，５－ジフルオロフェニルボロン酸（１．８１ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3水溶液（２Ｍ、１１．５ｍＬ、２３．０ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（０．４４２ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）の脱酸素化混合物ををを９０℃で４５分間加熱した。その反応混合物を冷却し、その後、ブライン（２００ｍＬ）と、酢酸エチルとヘキサンの１：１混合物（２００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、０から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）によって精製して、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５）を白色の固体として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－CH_3）３５８．０実測値、３５８．２要求値。

【０３１７】

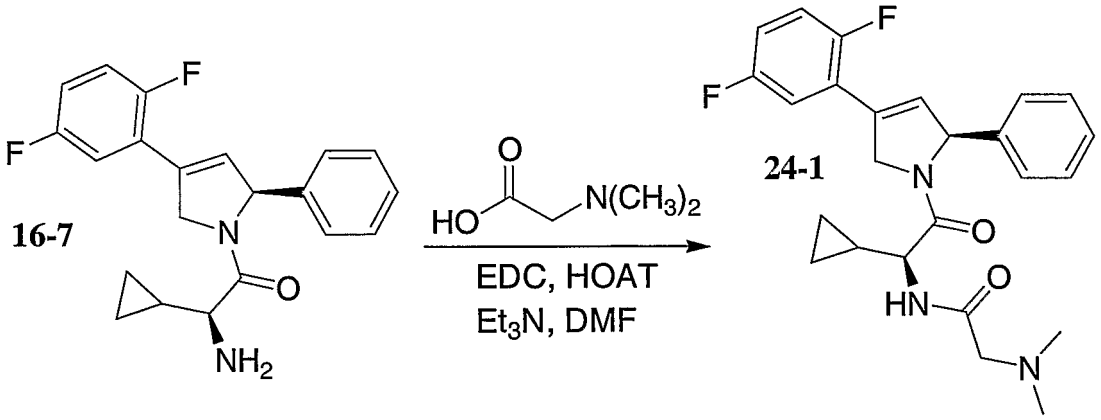
段階５：（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７）

ジクロメタンとトリフルオロ酢酸の４：１混合物（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５、１．００ｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をベンゼン共沸物（１ｘ５０ｍＬ）により乾燥させ、その後、ＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解した。（２Ｓ）－［（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］（シクロプロピル）エタン酸（０．９０３ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、０．８０５ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（０．５７１、４．２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）およびトリエチルアミン（１．９５ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加し、得られた混合物を２３℃で５日間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物をジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の４：１混合物に溶解した。得られた溶液を２５分間放置し、その後、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製した。所望の画分を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配し、併せた有機層を重炭酸ナトリウム水溶液（２ｘ１００ｍＬ）で、その後、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７）を白色の固体として生じた。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）主回転異性体：δ７．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．９６（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，４．４，１．７Ｈｚ），３．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．０４（ｍ，１Ｈ），０．５２（ｍ，３Ｈ），０．３７（ｍ，１Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３５５．０実測値、３５５．２要求値。

【０３１８】

【化５９】

図式24



【０３１９】

Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド（２４－１）

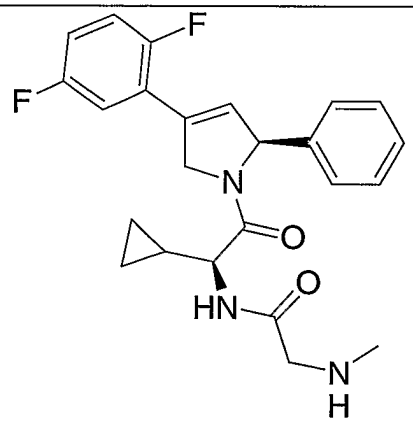
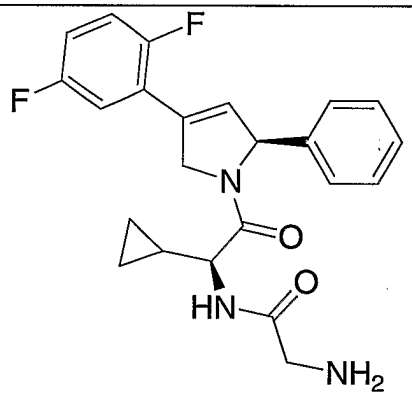
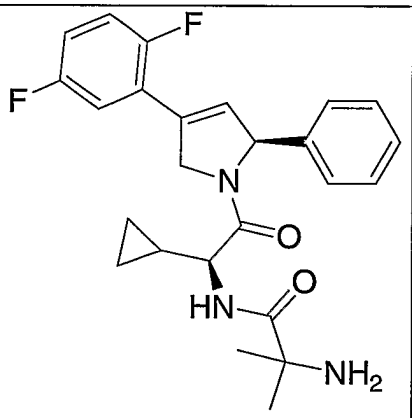
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７、３０ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、１当量）、（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、２．０当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、３２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、２．０当量）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（２３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、２．０当量）およびトリエチルアミン（３５μＬ、０．２５ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液を、２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、Ｎ－１－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－Ｎ－２，Ｎ－２－ジメチルグリシンアミド（２４－１）を無色のゴム（ＴＦＡ塩）として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）主回転異性体：δ７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｍ，１Ｈ），５．２３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），５．０２（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，４．４，１．７Ｈｚ），４．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），３．９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ），２．９２（ｓ，６Ｈ），１．１４（ｍ，１Ｈ），０．６２（ｍ，３Ｈ），０．４０（ｍ，１Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４４０．５実測値、４４０．２要求値。

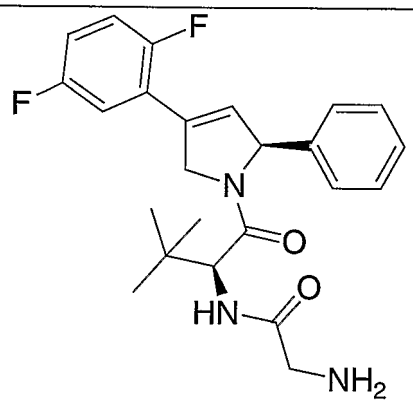
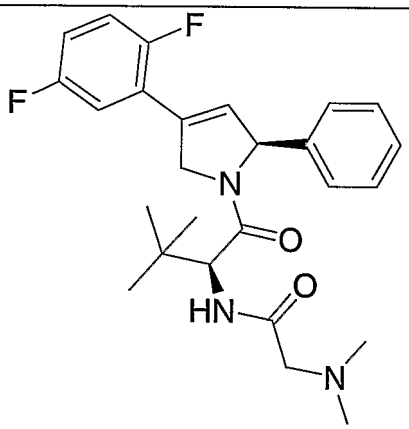
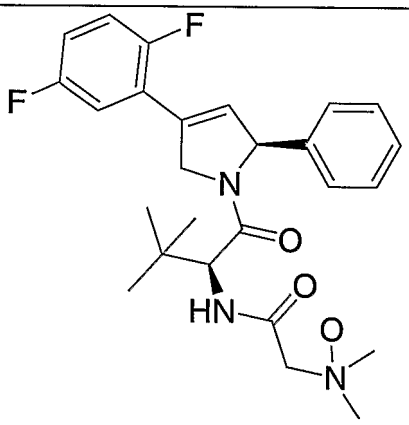
【０３２０】

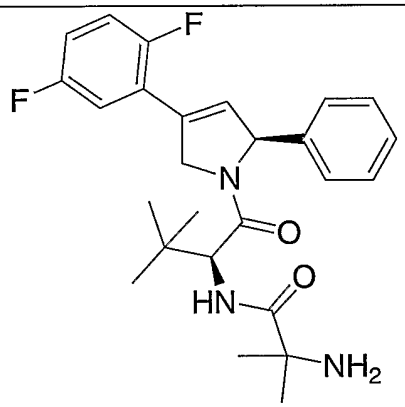
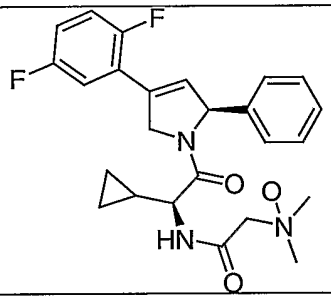
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。下記実施例の多くに、Ｂｏｃ保護アミノ酸を利用した。これらの場合、描かれている最終生成物を生じるために、カップリング生成物には、脱保護段階（ＴＦＡ／ジクロロメタン）が必要であった。別様に注記されていない限り、これらの化合物は、遊離塩基として単離した。加えて、下記アミノｎ－オキシドは、対応するアミンを２３℃、イソプロパノール中で、過酸化水素で処理するすることによって調製した。

【０３２１】

【表１６】

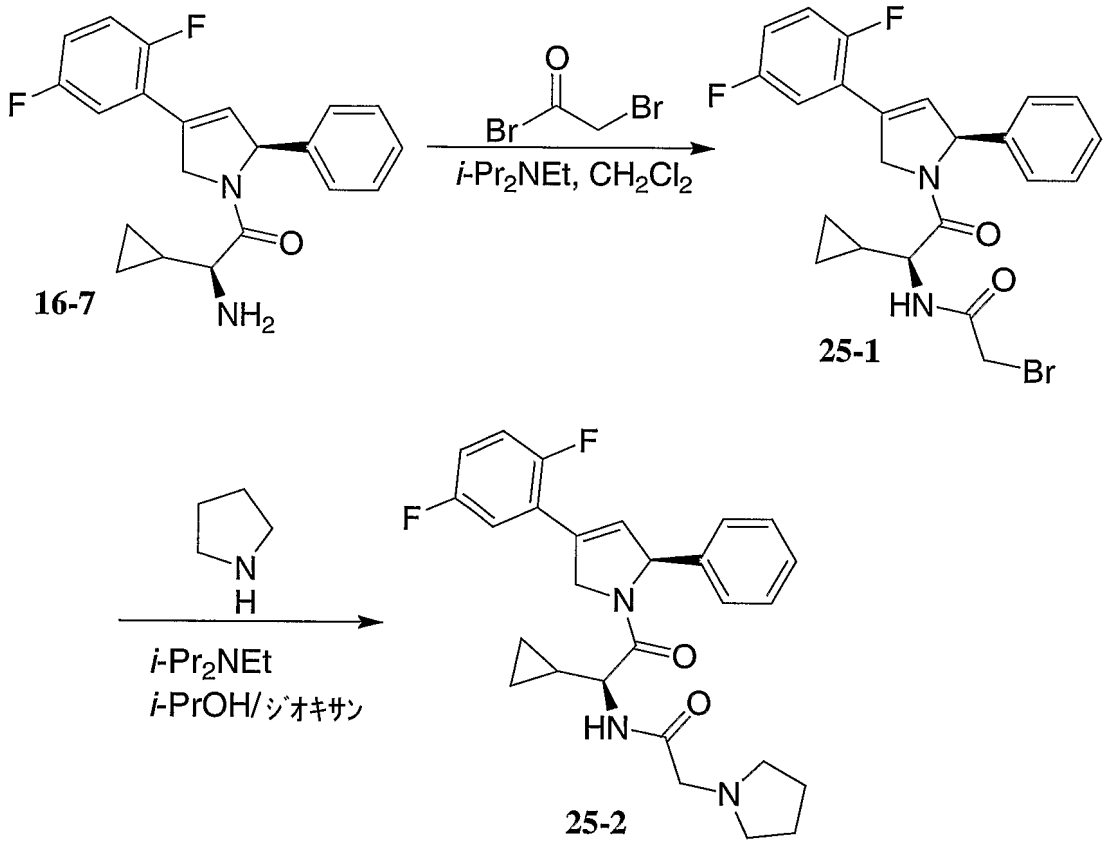
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
24-2		N-1-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2-メチルグリシンアミド;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 426.4 実測値, 426.2 計算値.
24-3		N-1-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}グリシンアミド;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 412.4 実測値, 412.2 計算値.
24-4		N-1-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルアラニンアミド;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 440.4 実測値, 440.2 計算値.

24-5		N-1-{(1S)-1-t-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}グリシンアミド	*m/z* (M+H) 428.5 実測値, 428.2 計算値.
24-6		N-1-{(1S)-1-t-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2,N-2-ジメチルグリシンアミド	*m/z* (M+H) 456.6 実測値, 456.2 計算値.
24-7		N-1-{(1S)-1-t-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2,N-2-ジメチルグリシンアミド, N-オキシド	*m/z* (M+H) 472.5 実測値, 472.2 計算値.

24-8		N-1-{(1S)-1-t-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-メチルアラニンアミド	*m/z* (M+H) 456.5 実測値, 456.2 計算値.
24-9		N-1-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2,N-2-ジメチルグリシンアミド n-オキシド	LRMS *m/z* (M+H) 456.5 実測値, 456.2 計算値.

【０３２２】
【化６０】

図式25



【０３２３】

段階１：２－ブロモ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド（２５－１）

臭化ブロモアセチル（４９μＬ、０．５６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、２３℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７、１８１ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０７μＬ、０．６１３ｍｍｏｌ、１．２０当量）の溶液に添加し、得られた混合物を３０分間攪拌させておいた。その反応混合物を水（７０ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ６０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－ブロモ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド（２５－１）をピンク色の泡沫として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４７７．３実測値、４７７．１要求値。

【０３２４】

段階２：Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド（２５－２）

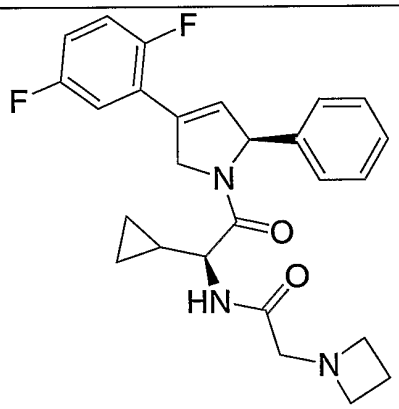
ジオキサンとイソプロパノールの１：１混合物（４ｍＬ）中の２－ブロモ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アセトアミド（２５－１、４０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９μＬ、０．１１ｍｍｏｌ、１．３０当量）およびピロリジン（８μＬ、０．０９３ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を水（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－２－ピロリジン－１－イルアセトアミド（２５－２）を無色の油（ＴＦＡ塩）として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４６６．２実測値、４６６．２要求値。

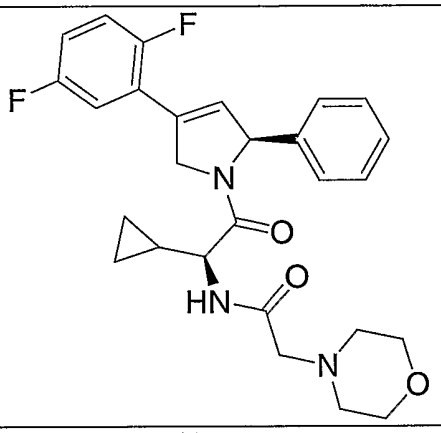
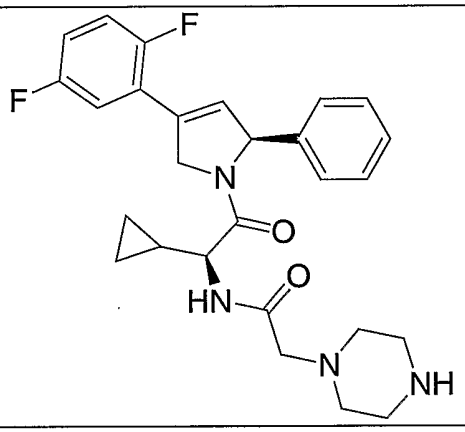
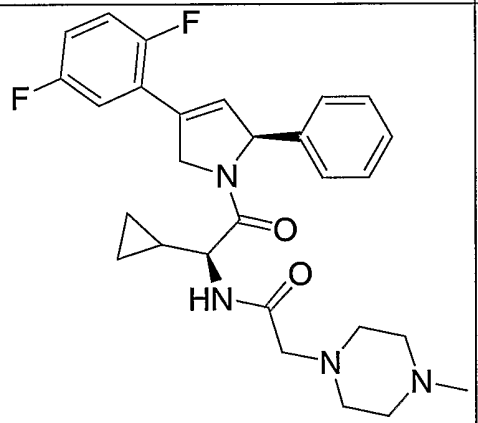
【０３２５】

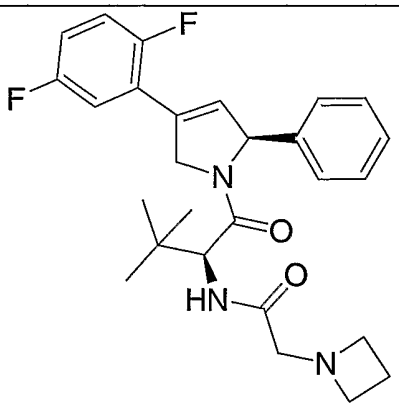
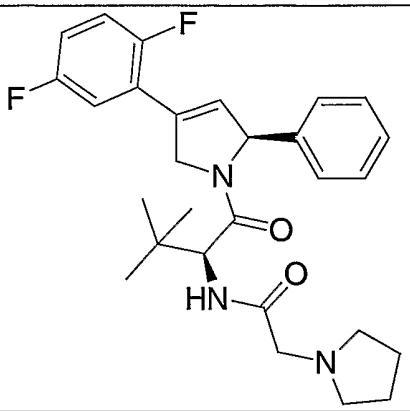
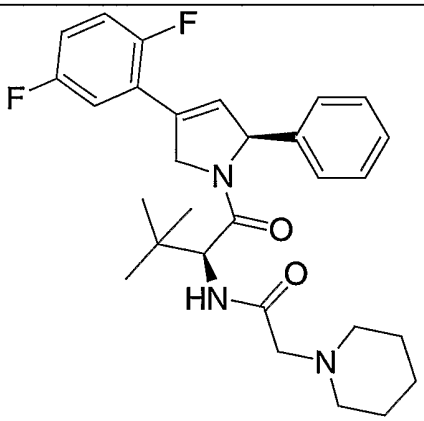
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に注記されていない限り、化合物は、遊離塩基として単離した。

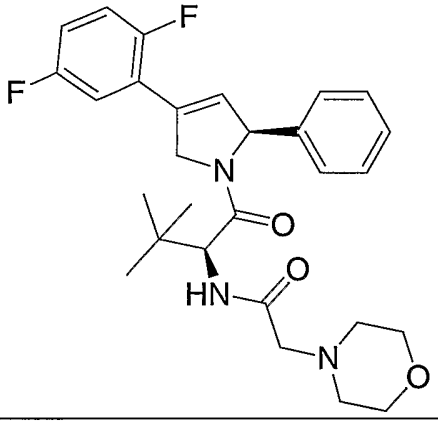
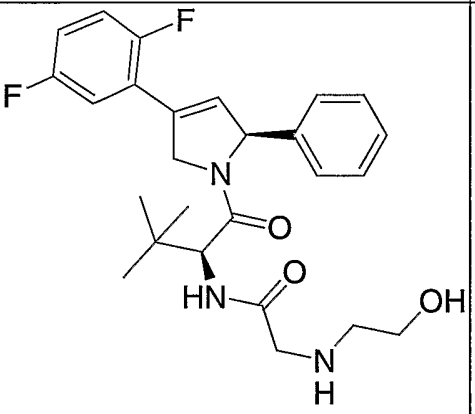
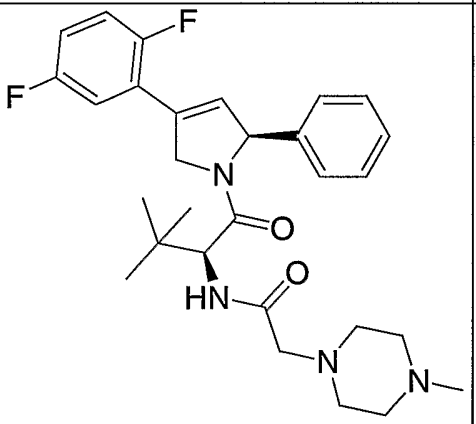
【０３２６】

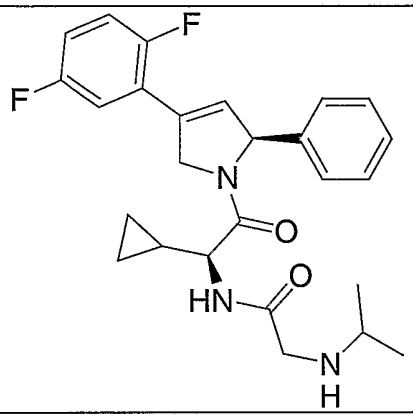
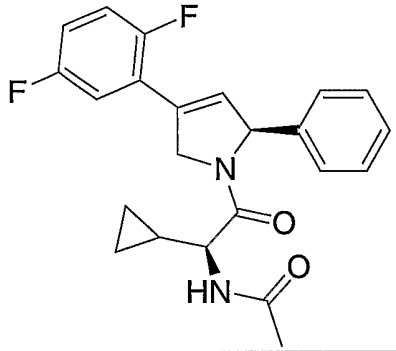
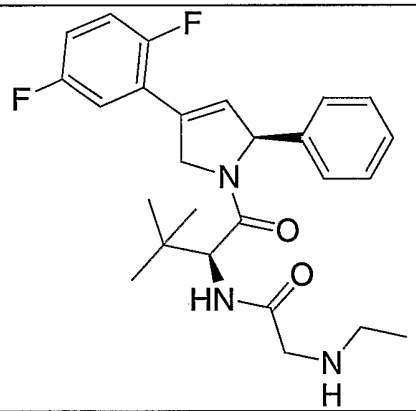
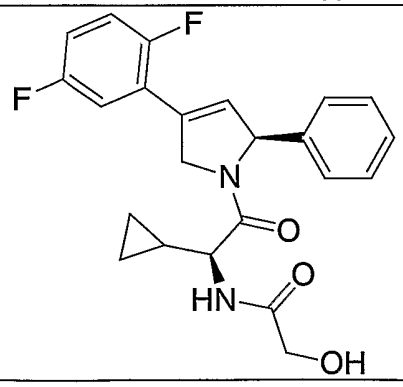
【表１７】

化合物	構 造	名 称	LRMS *m/z* (M+H)
25-3		2-ｱｾﾁｼﾞﾝ-1-ｲﾙ-N-{(1S)-1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙ}ｱｾﾄｱﾐﾄﾞ;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 452.2 実測値, 452.2 計算値.

25-4		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-モルホリン-4-イルアセトアミド;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 482.2 実測値, 482.2 計算値.
25-5		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-ピペラジン-1-イルアセトアミド;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 481.2 実測値, 481.2 計算値.
25-6		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド;TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 495.2 実測値, 495.2 計算値.

25-7		2-アゼチジン-1-イル-N-{(1S)-1- tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミド	*m/z* (M+H) 468.6 実測値, 468.2 計算値.
25-8		N-{(1S)-1-t-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド	*m/z* (M+H) 482.6 実測値, 482.3 計算値.
25-9		N-{(1S)-1-t-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-ピペリジン-1-イルアセトアミド	*m/z* (M+H) 496.6 実測値, 496.3 計算値.

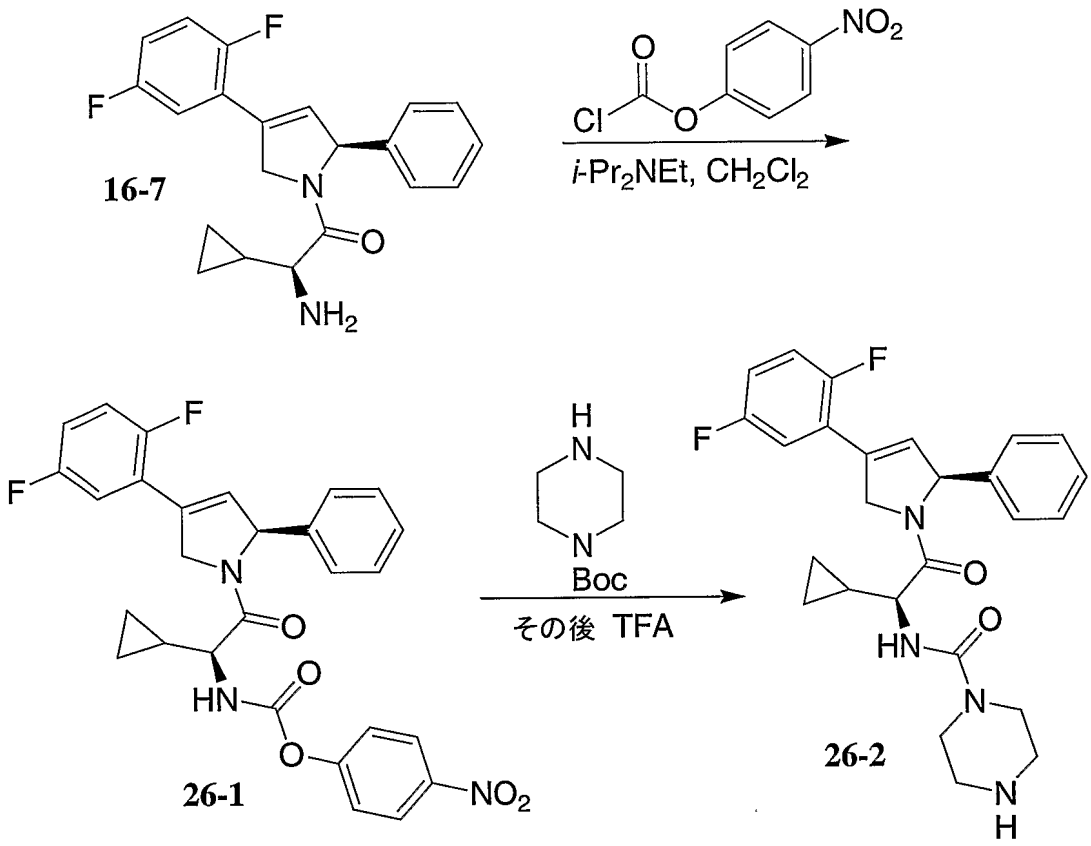
25-10		N-{(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-モルホリン-4-イルアセトアミド	*m/z* (M+H) 498.5 実測値, 498.3 計算値.
25-11		N-1-{(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2-(2-ヒドロキシエチル)グリシンアミド	*m/z* (M+H) 472.6 実測値, 472.2 計算値.
25-12		N-{(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド	*m/z* (M+H) 511.7 実測値, 511.3 計算値.

25-13		N-1-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2-イソプロピルグリシンアミド; TFA塩として単離したもの	*m/z* (M+H) 454.2 実測値, 454.2 計算値.
25-14		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アセトアミド	*m/z* (M+H) 397.3 実測値, 397.2 計算値.
25-15		N-1-{(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N-2-エチルグリシンアミド	*m/z* (M+H) 456.6 実測値, 456.2 計算値.
25-16		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-ヒドロキシアセトアミド	*m/z* (M+H) 413.4 実測値, 413.2 計算値.

【０３２７】

【化６１】

図式26



【０３２８】

段階１：（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸４－ニトロフェニル（２６－１）

クロロギ酸４－ニトロフェニル（１７１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、１．５当量）を、０℃でジクロロメタン（５ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７、２００ｍｇ、０．５６４ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７２μＬ、０．９８８ｍｍｏｌ、１．７５当量）の溶液に添加して、得られた混合物を１５分間攪拌し、その後、２３℃に温めて、さらに３０分間攪拌した。追加のクロロギ酸４－ニトロフェニル（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０当量）を添加して、その混合物を２．５時間攪拌し、その後、水（５５ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ４５ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸４－ニトロフェニル（２６－１）を淡黄色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５２０．４実測値、５２０．２要求値。

【０３２９】

段階２：Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペラジン－１－カルボキサミド（２６－２）

ジオキサン（５ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２

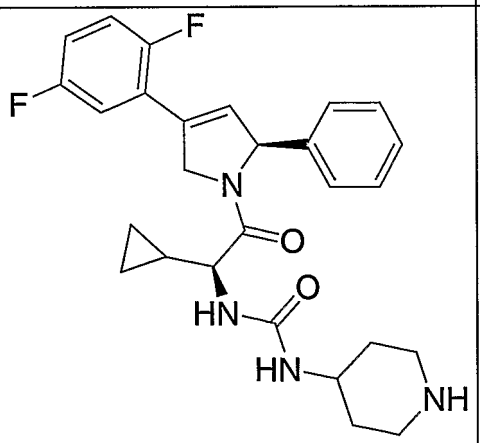
，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸４－ニトロフェニル（２６－１、４０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２７μＬ、０．１５ｍｍｏｌ、２．０当量）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔ－ブチル（２２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を、７０℃で３時間加熱した。その反応混合物を塩化ナトリウム半飽和水溶液（７５ｍＬ）と酢酸エチル（５５ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。ＴＦＡとジクロロメタンの１：１混合物（３ｍＬ）中のその残留物の溶液を１時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝ピペラジン－１－カルボキサミド（２６－２）を無色の油（ＴＦＡ塩）として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４６７．４実測値、４６７．２要求値。

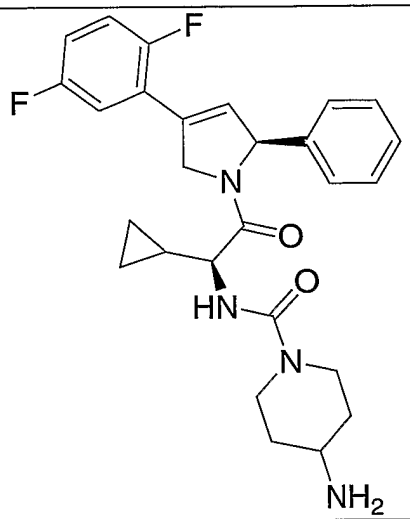
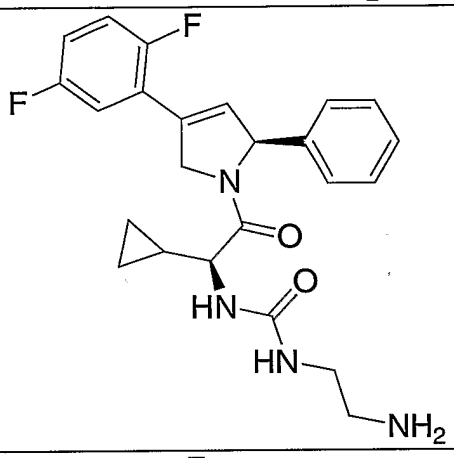
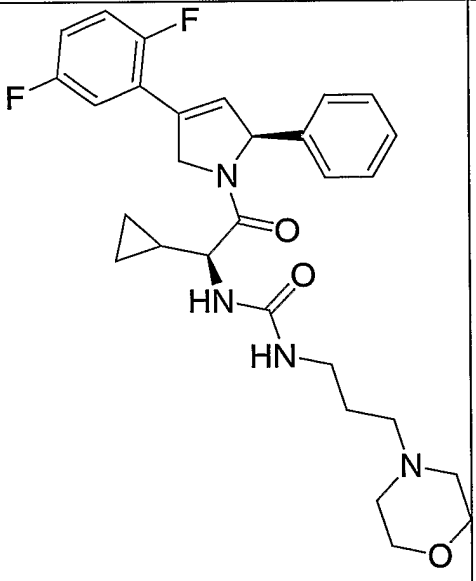
【０３３０】

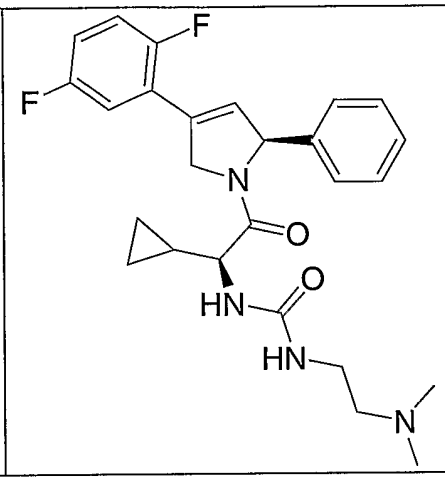
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。下記表中の化合物は、すべて、ＴＦＡ塩として単離した。

【０３３１】

【表１８】

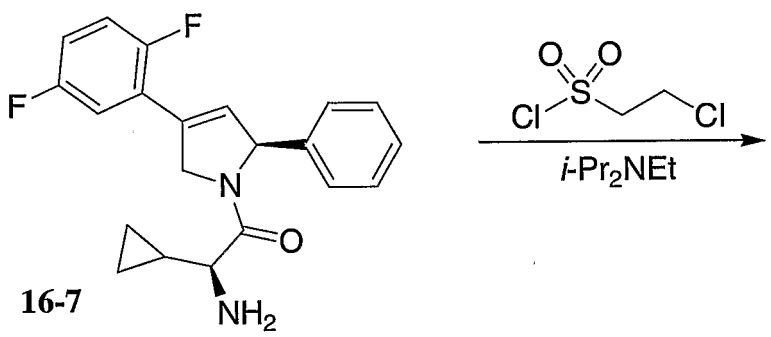
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
26-3		N-{(1S)-1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2- [(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙ}-N'-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ尿素	*m/z* (M+H) 481.4 実測値, 481.2 計算値.

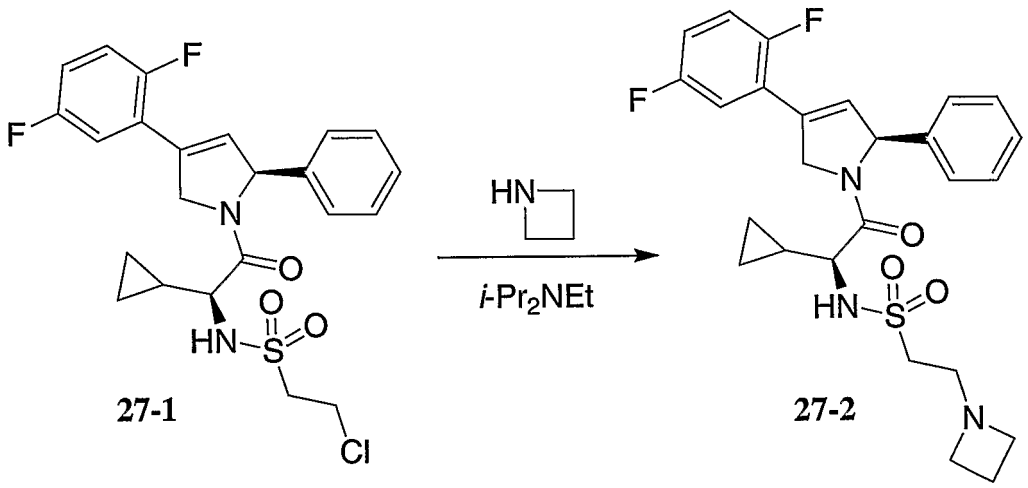
26-4		4-アミノ-N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}ピペリジン-1-カルボキサミド	*m/z* (M+H) 481.4 実測値, 481.2 計算値.
26-5		N-(2-アミノエチル)-N'-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}尿素	*m/z* (M+H) 441.4 実測値, 441.2 計算値.
26-6		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N'-(3-モルホリン-4-イルプロピル)尿素	*m/z* (M+H) 525.4 実測値, 525.3 計算値.

26-7		N-[(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル]-N'-[2-(ジメチルアミノ)エチル]尿素	*m/z* (M+H) 469.4 実測値, 469.2 計算値.

【０３３２】
【化６２】

図式27





【０３３３】
段階１：２－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド（２７－１）
塩化２－クロロエタンスルホニル（８１μＬ、０．７８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、０℃でジクロロメタン（５ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール

－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７、２５０ｍｇ、０．７０５ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１６０μＬ、０．９１７ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に添加して、得られた混合物を１５分間攪拌し、その後、２３℃に温めて、さらに１５分間攪拌した。追加の塩化２－クロロエタンスルホニル（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３当量）を添加して、その混合物を３０分間攪拌し、その後、水（７５ｍＬ）とジクロロメタン（２ｘ６０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド（２７－１）を無色の油として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ－Ｃｌ）４４５．４実測値、４４５．１要求値。

【０３３４】

段階２：２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド（２７－２）

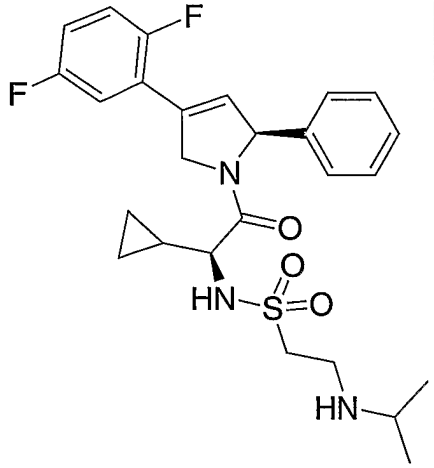
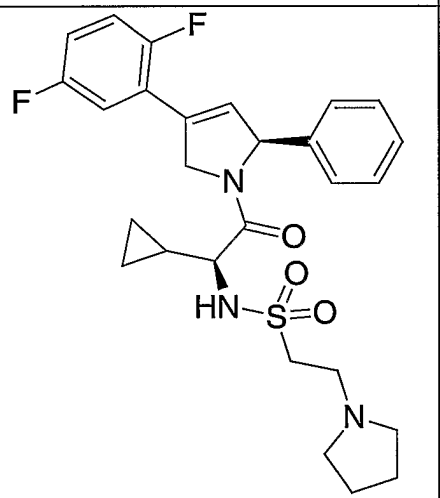
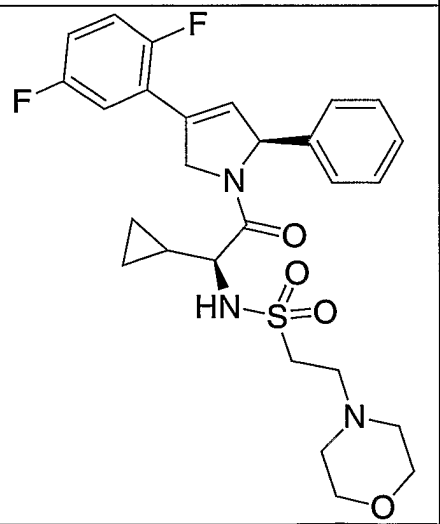
ジオキサン（２ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド（２７－１、５５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８０μＬ、０．４６ｍｍｏｌ、４．０当量）およびアゼチジン（１５ｕＬ、０．２３ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液を、６０℃で２０時間加熱した。その反応混合物を水（４０ｍＬ）と酢酸エチル（４０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、２－アゼチジン－１－イル－Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝エタンスルホンアミド（２７－２）を淡黄色の油（ＴＦＡ塩）として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５０２．４実測値、５０２．２要求値。

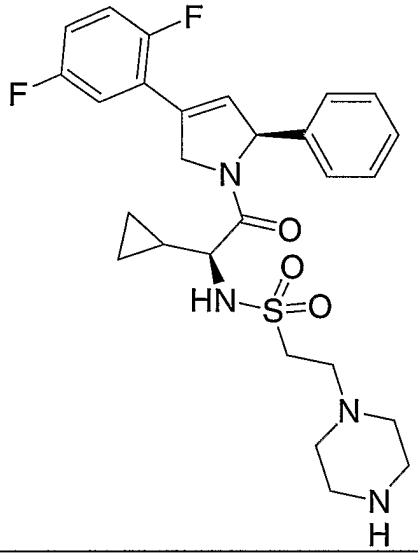
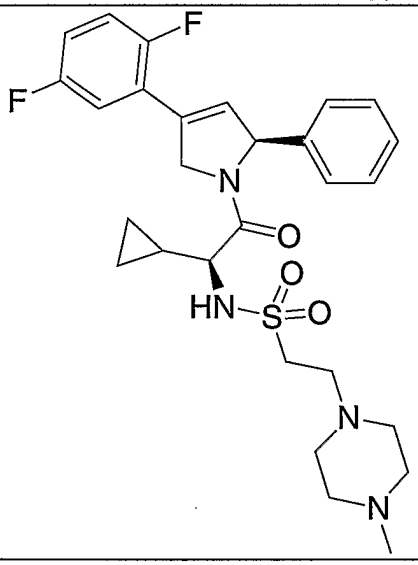
【０３３５】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。下記表中の化合物は、すべて、ＴＦＡ塩として単離した。

【０３３６】

【表１９】

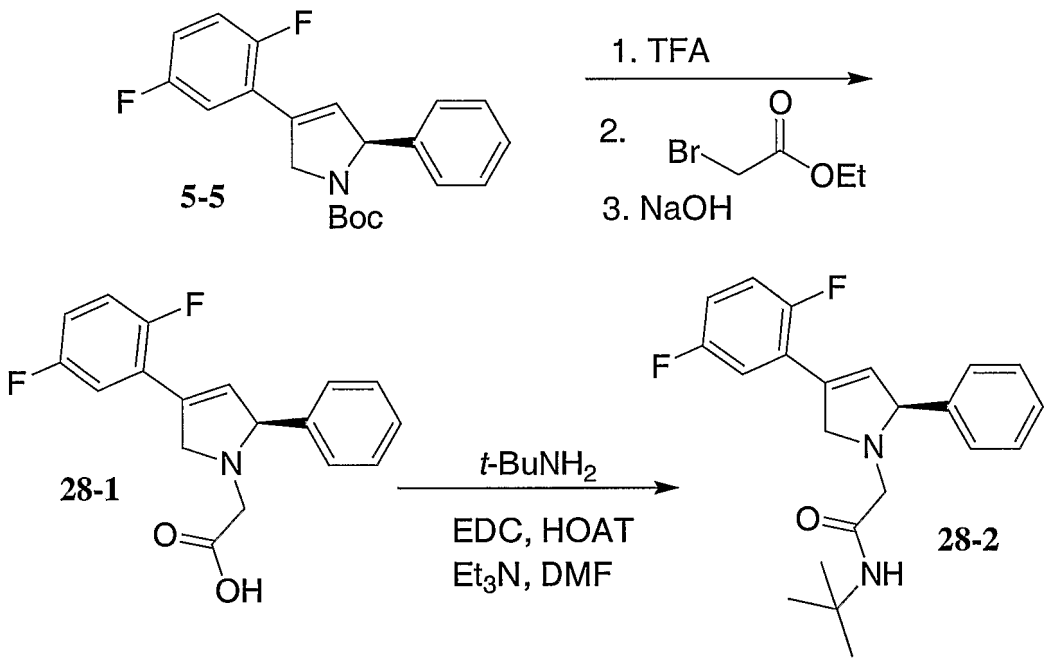
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
27-3		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-(イソプロピルアミノ)エタンスルホンアミド	*m/z* (M+H) 504.4 実測値, 504.2 計算値.
27-4		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジン-1-イルエタンスルホンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 516.4 実測値, 516.2 計算値.
27-5		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-モルホリン-4-イルエタンスルホンアミド	*m/z* (M+H) 532.3 実測値, 532.2 計算値.

27-6		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-ピペラジン-1-イルエタンスルホンアミド	*m/z* (M+H) 531.4 実測値, 531.2 計算値.
27-7		N-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタンスルホンアミド	*m/z* (M+H) 545.4 実測値, 545.2 計算値.

【０３３７】

【化６３】

図式28



【０３３８】

段階１：［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］酢酸（２８－１）

ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の１：１混合物（１０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５、５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（６０ｍＬ）と酢酸（５０Ｌ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。ＤＭＦ（５ｍＬ）中のその残留物、フロモ酢酸エチル（１６μＬ、０．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２９μＬ、０．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液を７０℃で３時間加熱した。その反応混合物を水（１２５ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。ｔ－ブタノール（１０ｍＬ）中のその残留物および水酸化ナトリウム（１Ｎ、２８０μＬ、０．２８ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液を４５℃で２０時間加熱した。その後、その反応混合物を水とエチルエーテルとで分配した。水性層をＨＣｌ水溶液でｐＨ４に酸性化し、その後、酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］酢酸（２８－１）を無色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３１６．３実測値、３１６．１要求値。

【０３３９】

段階２：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド（２８－２）

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］酢酸（２８－１、１６ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、１当量）、ｔ－ブチルアミン（６μＬ、０．０６ｍｍｏｌ、１．２当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロプル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、１２ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、１．２当量）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリエチルアミン（１８μＬ、０．

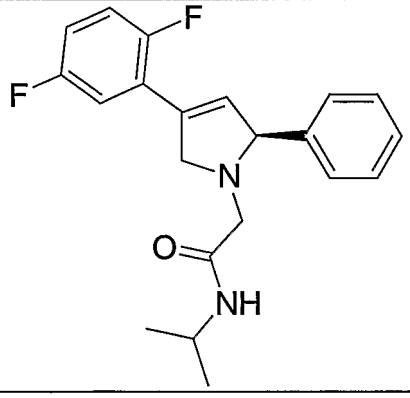
１３ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液を２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、Ｎ－（ｔ－ブチル）－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］アセトアミド（２８－２）を無色の油（ＴＦＡ塩）として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３７１．４実測値、３７１．２要求値。

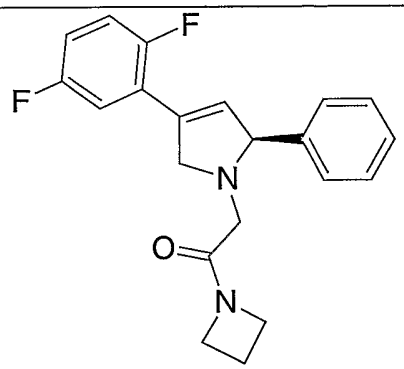
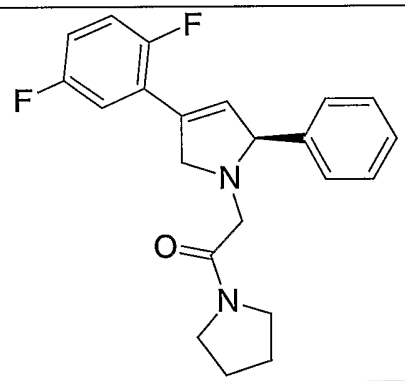
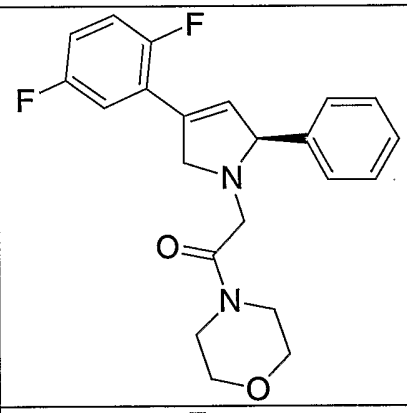
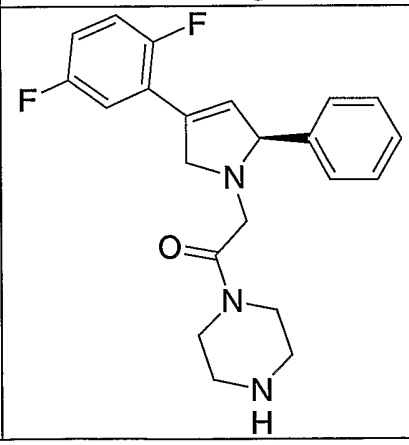
【０３４０】

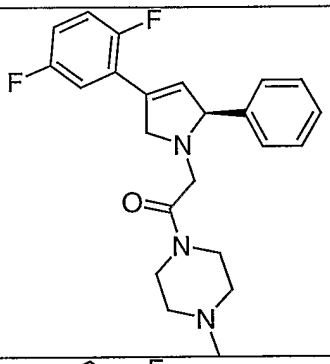
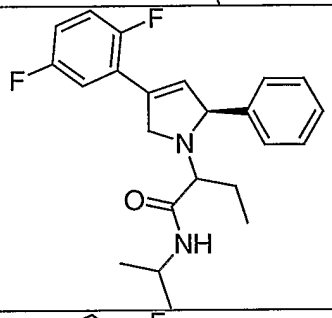
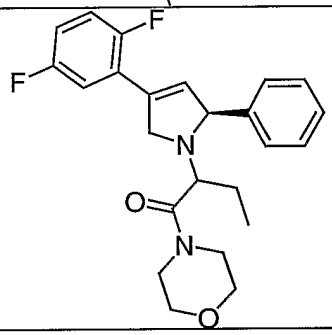
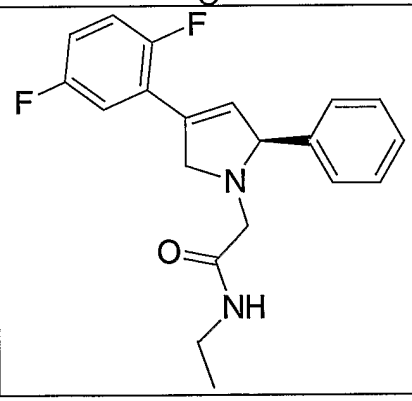
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。下記表中の化合物は、すべて、ＴＦＡ塩として単離した。

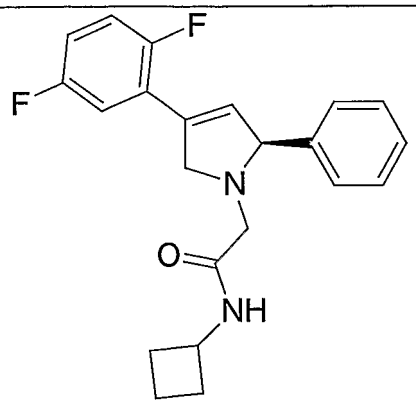
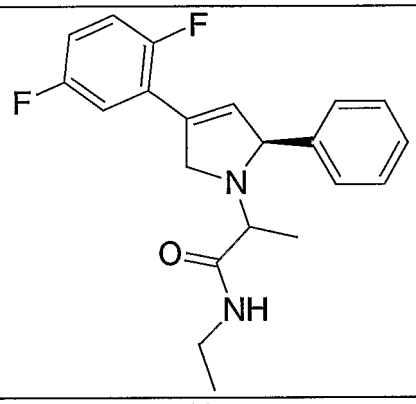
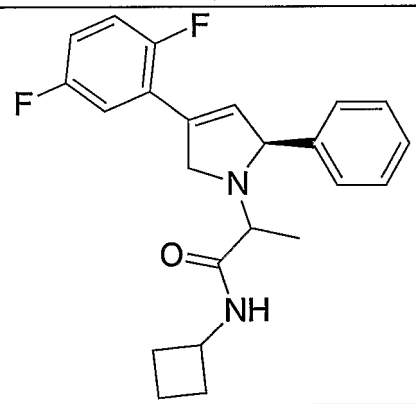
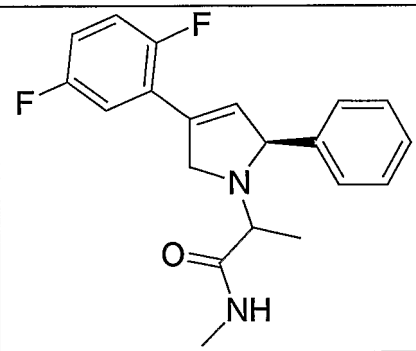
【０３４１】

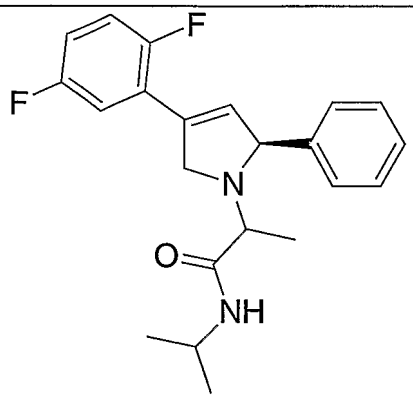
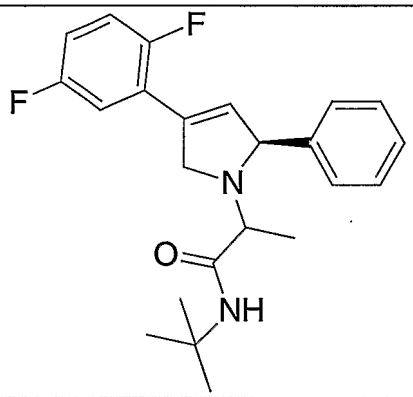
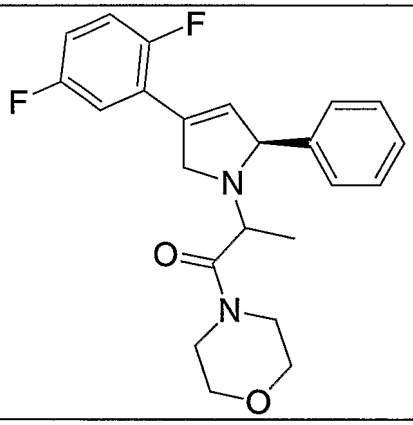
【表２０】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
28-3		2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-N-ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ	*m/z* (M+H) 357.2 実測値, 357.2 計算値.

28-4		(2S)-1-(2-アゼチジン-1-イル-2-オキソエチル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	*m/z* (M+H) 355.1 実測値, 355.2 計算値.
28-5		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	*m/z* (M+H) 369.1 実測値, 369.2 計算値.
28-6		4-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]アセチル}モルホリン	*m/z* (M+H) 385.1 実測値, 385.2 計算値.
28-7		1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]アセチル}ピペラジン	*m/z* (M+H) 384.2 実測値, 384.2 計算値.

28-8		1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]アセチル}-4-メチルピペラジン	*m/z* (M+H) 398.2 実測値, 398.2 計算値.
28-9		2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-イソプロピルブタンアミド	*m/z* (M+H) 385.3 実測値, 385.2 計算値.
28-10		4-{2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]ブタノイル}モルホリン	*m/z* (M+H) 413.4 実測値, 413.2 計算値.
28-11		2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-エチルアセトアミド	*m/z* (M+H) 343.3 実測値, 343.2 計算値.

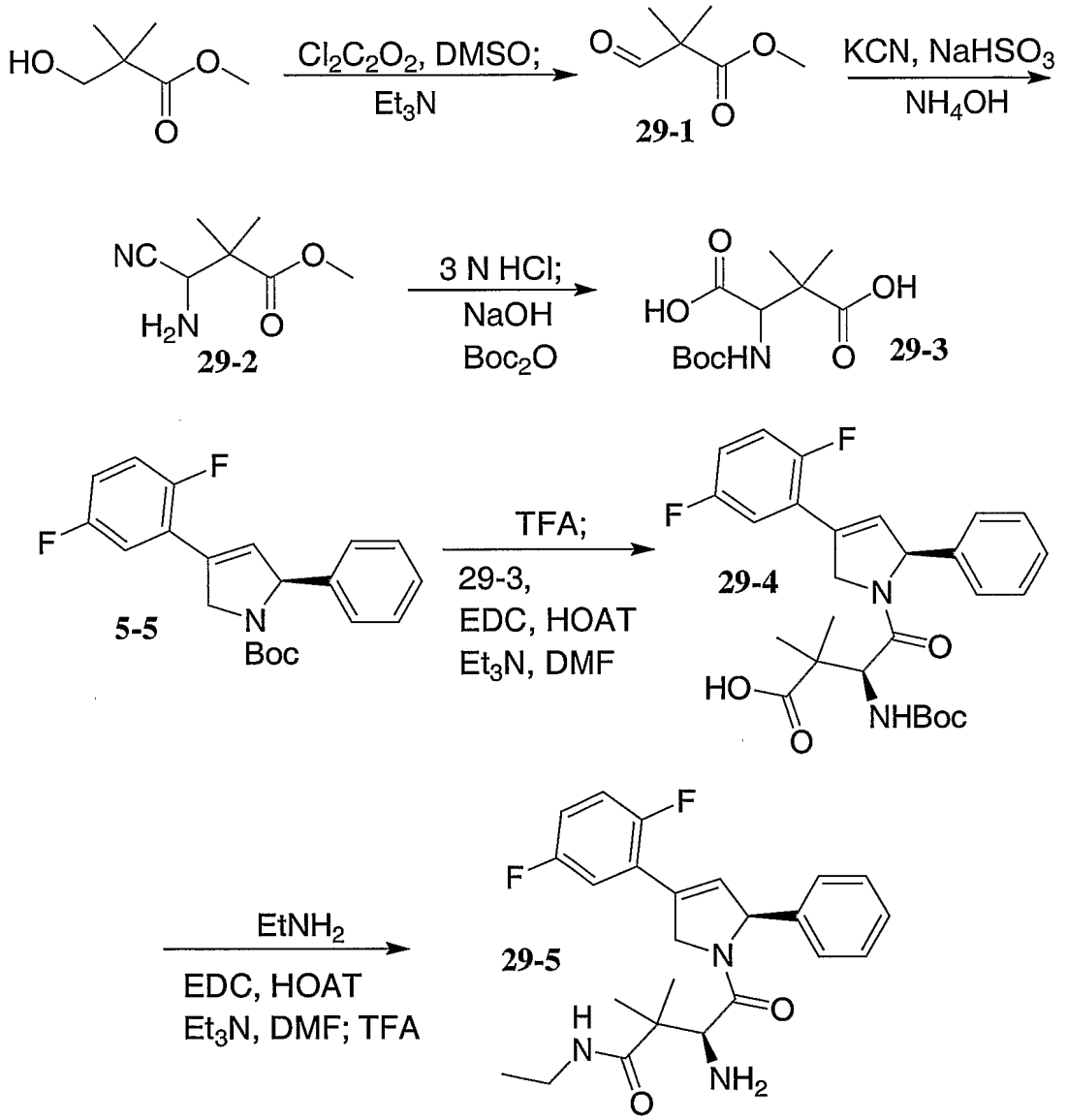
28-12		N-シクロブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]アセトアミド	*m/z* (M+H) 369.3 実測値, 369.2 計算値.
28-13		2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-エチルプロパンアミド	*m/z* (M+H) 357.3 実測値, 357.2 計算値.
28-14		N-シクロブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパンアミド	*m/z* (M+H) 383.4 実測値, 383.2 計算値.
28-15		2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-メチルプロパンアミド	*m/z* (M+H) 343.2 実測値, 343.2 計算値.

28-16		2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-イソプロピルプロパンアミド	*m/z* (M+H) 371.4 実測値, 371.2 計算値.
28-17		N-(t-ブチル)-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパンアミド	*m/z* (M+H) 385.3 実測値, 385.2 計算値.
28-18		4-{2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパノイル}モルホリン	*m/z* (M+H) 399.3 実測値, 399.2 計算値.

【０３４２】

【化６４】

図式29



【０３４３】

段階１：２，２－ジメチル－３－オキソプロパン酸メチル（２９－１）

ＤＭＳＯ（２２．０ｍＬ、３０３ｍｍｏｌ、４．００当量）を、－７８℃でジクロロメタン（４０ｍＬ）中の塩化オキサリル（１３．７ｍＬ、１５１ｍｍｏｌ、２．００当量）の予冷溶液に添加し、得られた混合物を１５分間攪拌した後、ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（１０．０ｇ、７５．７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を添加した。その反応混合物を１時間攪拌し、その後、トリエチルアミン（５２．７ｍＬ、３７８ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。その混合物を０℃に温めて、３０分間保持し、その後、約５０ｍＬの量に濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（２００ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで熱を掛けずに（生成物は、揮発性である）濃縮して、２，２－ジメチル－３－オキソプロパン酸メチル（２９－１）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．６６（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，６Ｈ）。

【０３４４】

段階２：３－アミノ－３－シアノ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（２９－２）
水（２００ｍＬ）中の２，２－ジメチル－３－オキソプロパン酸メチル（２９－１、６．５０ｇ、４９．９ｍｍｏｌ、１当量）、重亜硫酸ナトリウム（１０．４ｇ、９９．９ｍｍｏｌ、２．００当量）および濃水酸化アンモニウム（１５Ｍ、３３．３ｍＬ、４９９ｍｍｏｌ、１０．０当量）の溶液を２３℃で２０分間攪拌し、その後、シアン化カリウム（６．５１ｇ、９９．９ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。得られた混合物を２３℃で２０時間攪拌し、その後、酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）で抽出した。併せた有機層をブランで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－アミノ－３－シアノ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（２９－２）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．９３（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）。

【０３４５】
段階３：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチルアスパラギン酸（２９－３）
３ＮのＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）中の３－アミノ－３－シアノ－２，２－ジメチルプロパン酸メチル（２９－２、６．５ｇ、４１．６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を６時間還流させながら加熱し、その後、濃縮した。二炭酸ジ－ｔ－ブチル（１３．６ｇ、６２．４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を、２３℃で１ＮのＮａＯＨ水溶液（１２５ｍＬ、１２５ｍｍｏｌ、３．００当量）とジオキサン（１２５ｍＬ）の混合物中のその残留物の溶液に添加した。得られた混合物を５時間攪拌し、その後、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ、廃棄する）で抽出した。水性層をＨＣｌ水溶液でｐＨ３に酸性化し、その後、酢酸エチル（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチルアスパラギン酸（２９－３）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．８Ｈｚ），４．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ），１．７６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）。

【０３４６】
段階４：（３Ｓ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸（２９－４）
ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の４：１混合物（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５、１．００ｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をベンゼン共沸物（１ｘ５０ｍＬ）により乾燥させ、その後、ＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解した。Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチルアスパラギン酸（２９－３、１．０８ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１．５当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、０．８０５ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾニトリル（０．５７１ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１．５０当量）およびトリエチルアミン（２．７３ｍＬ、１９．６ｍｍｏｌ、７．００当量）を添加し、得られた混合物を２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を、ｐＨ２に酸性化した水と酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこから１００％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製し、その後、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、Ｈ$_{2}$Ｏ／ＣＨ$_{3}$ＣＮの勾配）によって精製して、（３Ｓ）－３－［（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸（２９－４）を白色の泡沫として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）主回転異性体：δ７．２８（ｍ，５Ｈ），７．０５（ｍ，３Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ）

，５．１７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），４．９３（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，４．４，１．７Ｈｚ），４．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５０１．５実測値、５０１．２要求値。

【０３４７】

段階５：（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド（２９－５）

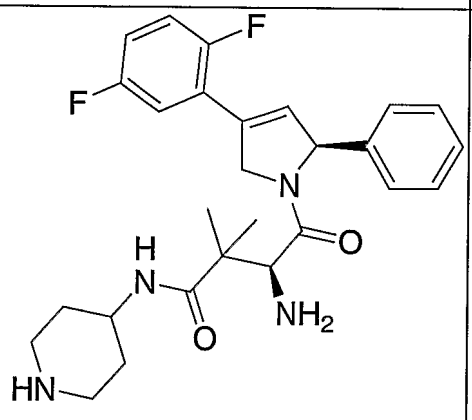
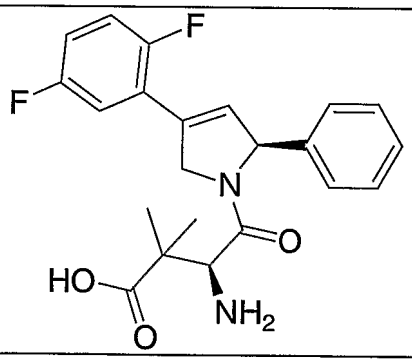
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－［（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２，２－ジメチル－４－オキソ酪酸（２９－４、５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩酸エチルアミン（８１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１０当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、２９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２０９μＬ、１．５ｍｍｏｌ、１５当量）の溶液を２３℃で２０時間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこから１００％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製した。その生成物の溶液を、ＴＦＡとジクロロメタンの１：１混合物（２ｍＬ）中で１時間攪拌し、その後、濃縮して、（３Ｓ）－３－アミノ－４－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－エチル－２，２－ジメチル－４－オキソブタンアミド（２９－５）を白色の泡沫（ＴＦＡ塩）として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４２８．５実測値、４２８．２要求値。

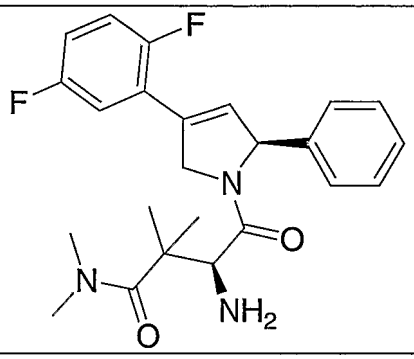
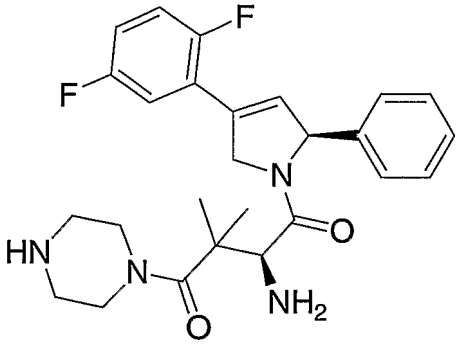
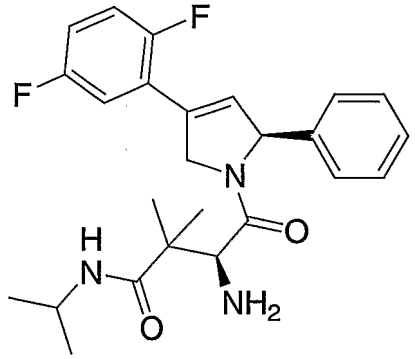
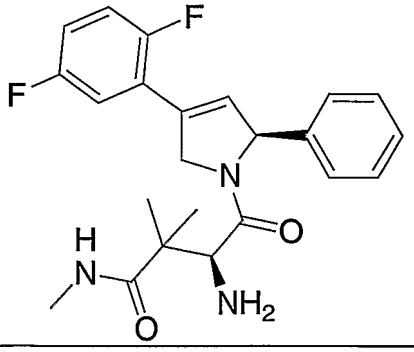
【０３４８】

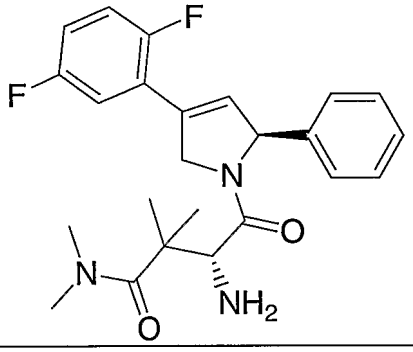
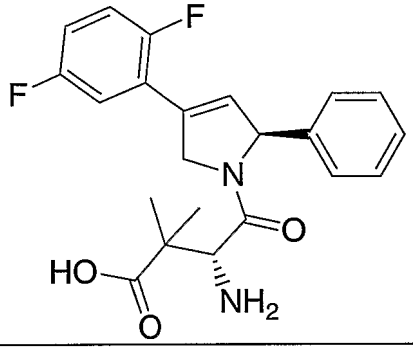
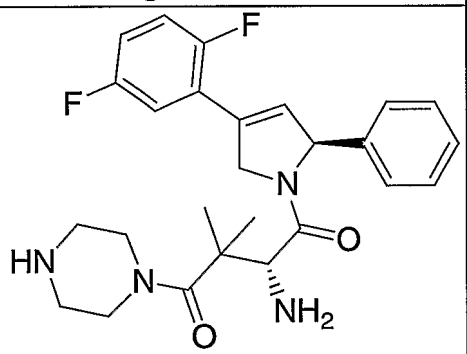
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。下記表中の化合物は、すべて、ＴＦＡ塩として単離した。

【０３４９】

【表２１】

化合	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
29-6		(3S)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2,2-ジメチル-4-オキソ-N-ピペリジン-4-イルブタンアミド	*m/z* (M+H) 483.6 実測値, 483.3 計算値.
29-7		(3S)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2,2-ジメチル-4-オキソ酪酸	*m/z* (M+H) 401.4 実測値, 401.2 計算値.

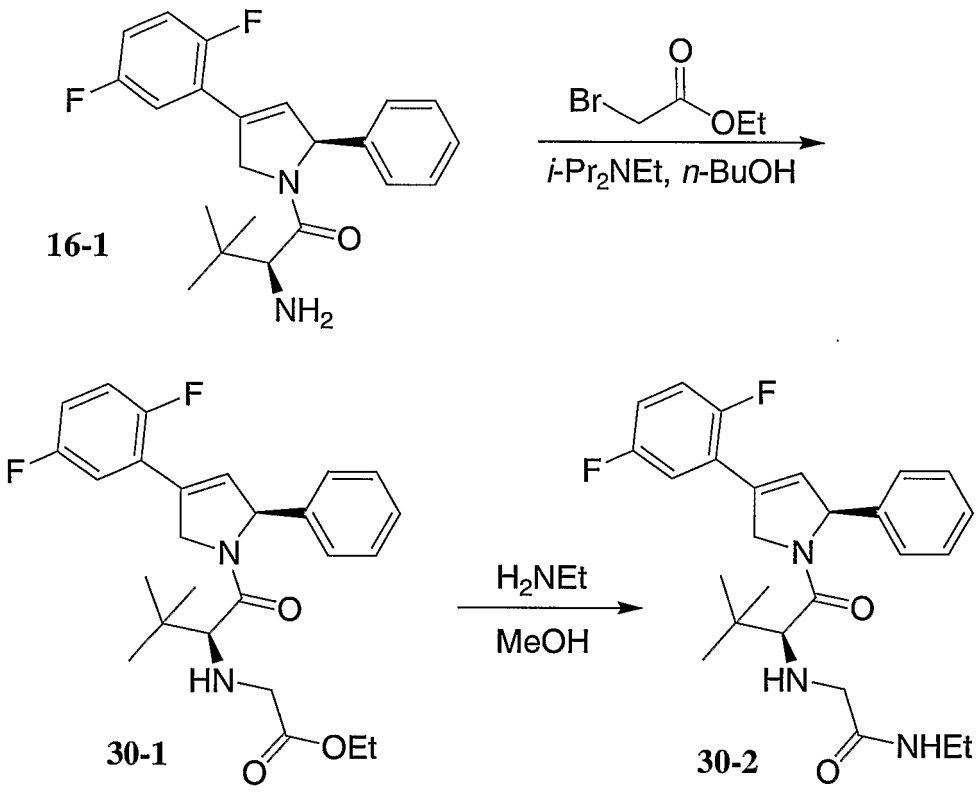
29-8		(3S)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,N,2,2-テトラメチル-4-オキソブタンアミド	*m/z* (M+H) 428.5 実測値, 428.2 計算値.
29-9		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロピルアミン	LRMS *m/z* (M+H) 469.5 実測値, 469.2 計算値.
29-10		(3S)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-イソプロピル-2,2-ジメチル-4-オキソブタンアミド	*m/z* (M+H) 442.4 実測値, 442.2 計算値.
29-11		(3S)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,2,2-トリメチル-4-オキソブタンアミド	*m/z* (M+H) 414.5 実測値, 414.2 計算値.

29-12		(3R)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,N,2,2-テトラメチル-4-オキソブタンアミド	*m/z* (M+H) 428.5 実測値, 428.2 計算値.
29-13		(3R)-3-アミノ-4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2,2-ジメチル-4-オキソ酪酸	*m/z* (M+H) 401.4 実測値, 401.2 計算値.
29-14		(1R)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロピルアミン	*m/z* (M+H) 469.5 実測値, 469.2 計算値.

【０３５０】

【化６５】

図式30



【０３５１】

段階１：（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）酢酸エチル（３０－１）

ｎ－ＢｕＯＨ（４．０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン（１６－１、３２５ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ、１当量）、ブロモ酢酸エチル（０．１９５ｍＬ、１．７６ｍｍｏｌ、２．００当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６１３ｍＬ、３．５１ｍｍｏｌ、４．００当量）の溶液を、マイクロ波を照射しながら１５０℃で１５分間加熱した。その反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル（１００ｍＬ）と、重硫酸カリウム飽和水溶液とブラインの１：１混合物（１００ｍＬ）とで分配した。その後、有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、その後ブライン（１００ｍＬ）で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、（｛（１Ｓ）－１－ｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）酢酸エチル（３０－１）をオフホワイトの固体として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４５７．５実測値、４５７．２要求値。

【０３５２】

段階２：２－（｛（１Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド（３０－２）

エチルアミンのＴＨＦ溶液（２Ｍ、２ｍＬ）中の（｛（１Ｓ）－１－ｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）酢酸エチル（３０－１、５０

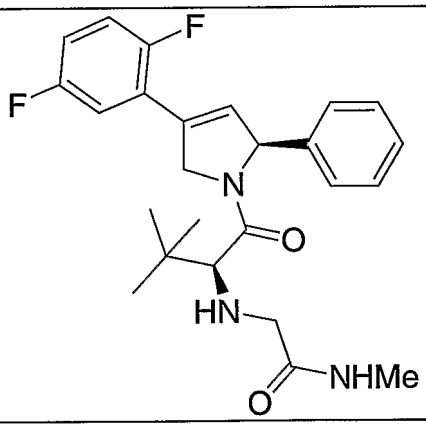
ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を封管内で、１６時間、１００℃で加熱した。その反応混合物を濃縮し、残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）よって精製して、２－（｛（１Ｓ）－１－ｔ－ブチル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミノ）－Ｎ－エチルアセトアミド（３０－２）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）回転異性体の１：１混合物が示された；一方の回転異性体：δ７．４３－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．１１－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），６．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９４（ｍ，１Ｈ），４．９２（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．９，４．４，１．７Ｈｚ），４．８７（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ），３．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），３．３５（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，１Ｈ），２．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ），２．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．１８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．０６（ｓ，９Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４５６．５実測値、４５６．２要求値。

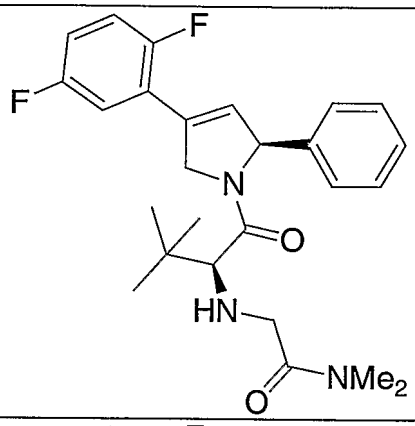
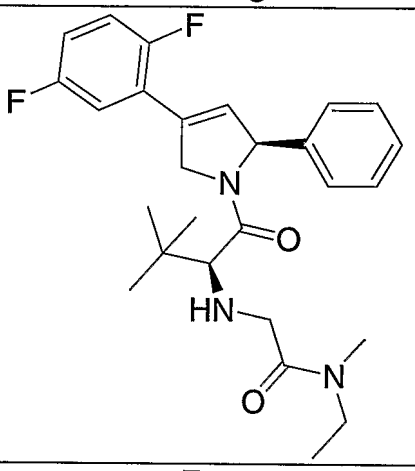
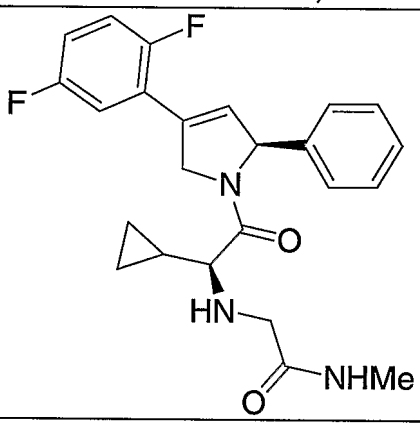
【０３５３】

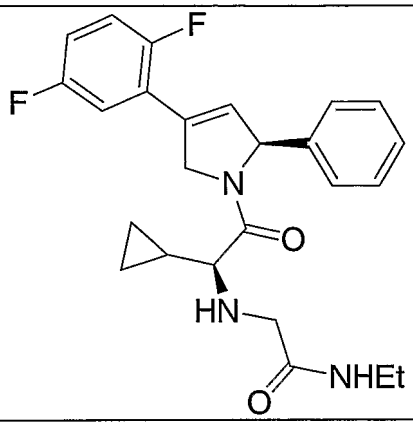
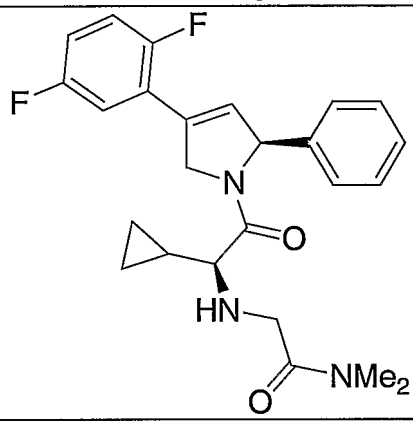
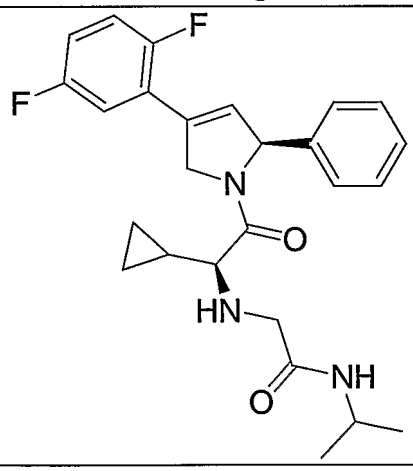
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

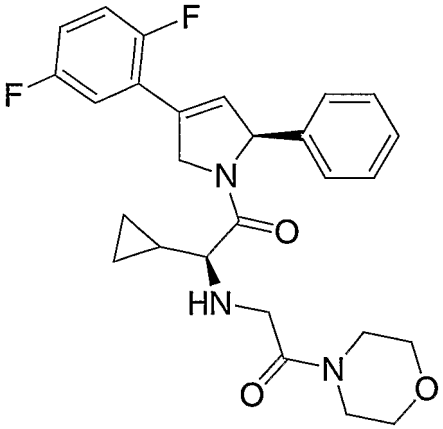
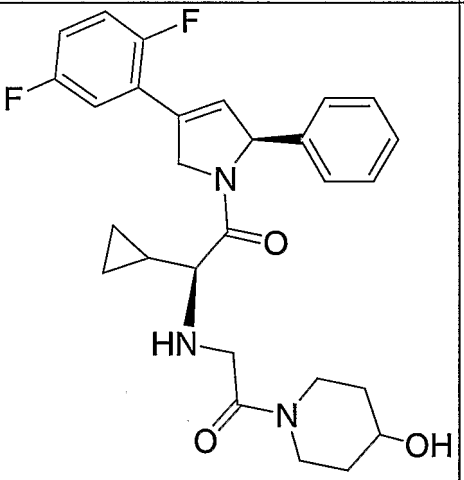
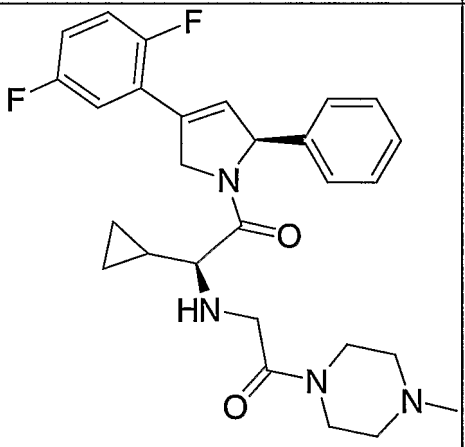
【０３５４】

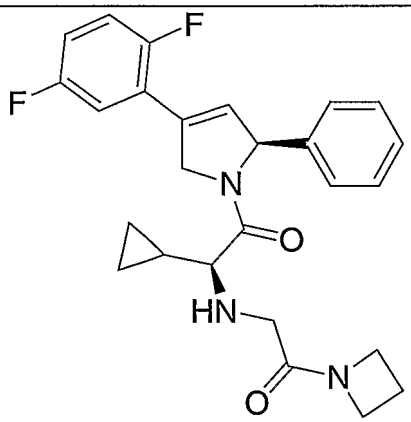
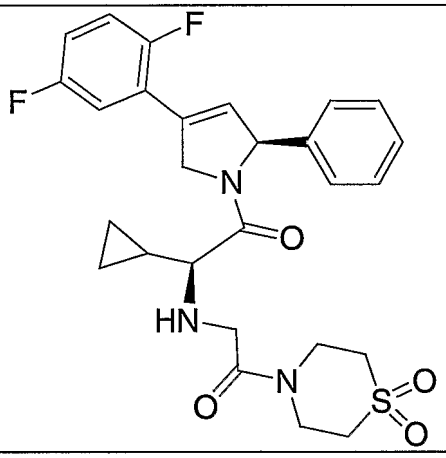
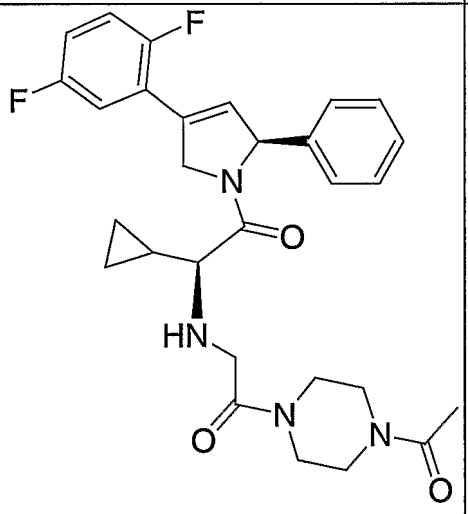
【表２２】

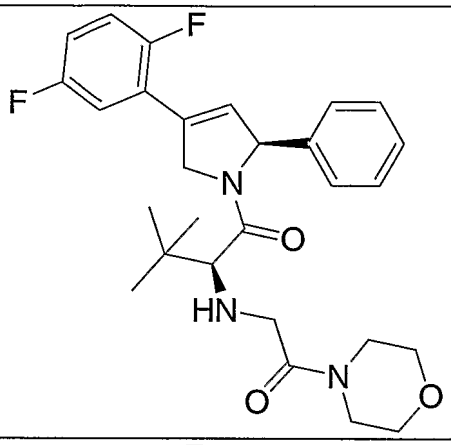
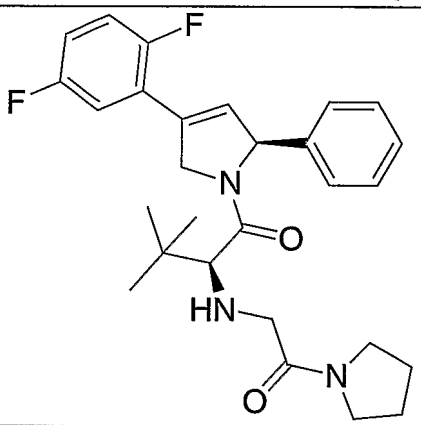
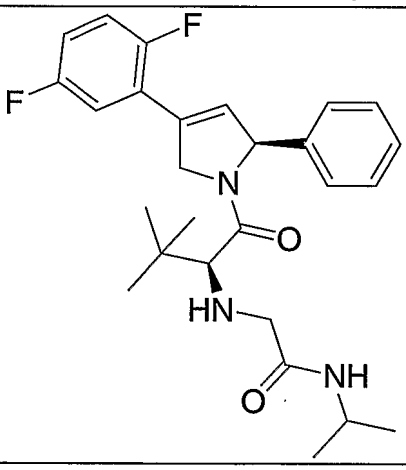
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
30-3		2-({(1S)-1-tert-ﾌﾞﾁﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙ}ｱﾐﾉ)-N-ﾒﾁﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 442.5 実測値, 442.2 計算値.

30-4		2-({(1S)-1-tert-ﾌﾞﾁﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙ}ｱﾐﾉ)-N,N-ｼﾞﾒﾁﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 456.5 実測値, 456.2 計算値.
30-5		2-({(1S)-1-tert-ﾌﾞﾁﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙ}ｱﾐﾉ)-N-ﾒﾁﾙ-N-ｴﾁﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 470.5 実測値, 470.2 計算値.
30-6		2-({(1S)-1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙ}ｱﾐﾉ)-N-ﾒﾁﾙｱｾﾄｱﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 426.4 実測値, 426.2 計算値.

30-7		2-({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-N-エチルアセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 440.4 実測値, 440.2 計算値.
30-8		2-({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 440.5 実測値, 440.2 計算値.
30-9		2-({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)-N-イソプロピルアセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 454.5 実測値, 454.2 計算値.

30-13		(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 482.4 実測値, 482.2 計算値.
30-14		1-[({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)アセチル]ピペリジン-4-オール	LRMS *m/z* (M+H) 496.6 実測値, 496.2 計算値.
30-15		(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 495.5 実測値, 495.2 計算値.

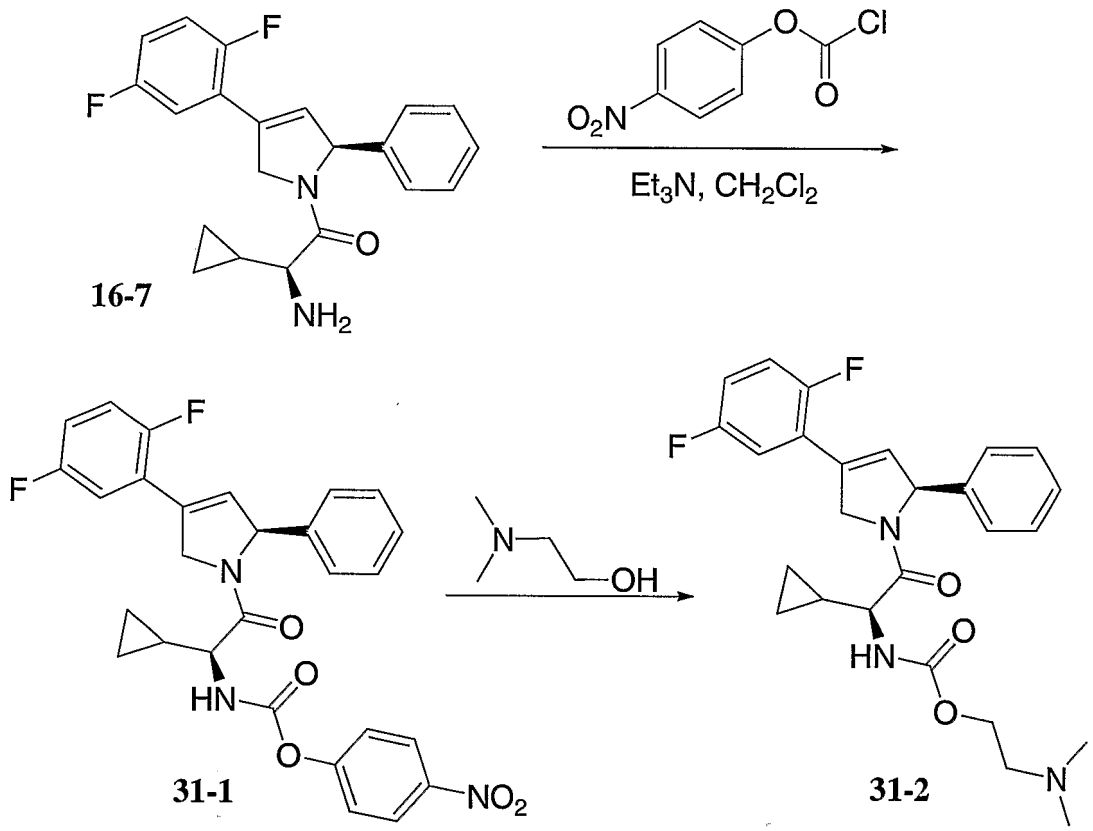
30-16		(1S)-N-(2-アゼチジン-1-イル-2-オキソエチル)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 452.5 実測値, 452.2 計算値.
30-17		(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 530.5 実測値, 530.2 計算値.
30-18		(1S)-N-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 423.6 実測値, 523.2 計算値.

30-19		(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)-2-オキソエタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 498.6 実測値, 498.2 計算値.
30-20		(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソ-N-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)エタナミン	LRMS *m/z* (M+H) 482.6 実測値, 482.2 計算値.
30-21		2-({(1S)-1-tert-ブチル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1イル]-2-オキソエチル}アミノ)-N-イソプロピルアセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 470.5 実測値, 470.2 計算値.

【０３５５】

【化６６】

図式３１



【０３５６】

段階１：（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸４－ニトロフェニル（３１－１）

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のクロロギ酸４－ニトロフェニル（１８８ｍｇ、０．９３１ｍｍｏｌ、１．１０当量）の溶液を、０℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタナミン（１６－７、３００ｍｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３５４ｍＬ、２．５４ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液に一滴ずつ添加した。その反応混合物を２３℃に温めて、２０時間攪拌した。その後、反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（７５ｍＬ）とで分配した。有機層をブラインで洗浄し、その後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸４－ニトロフェニル（３１－１）を薄黄色の固体として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５２０．５実測値、５２０．２要求値。

【０３５７】

段階２：（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸２－（ジメチルアミノ）エチル（３１－２）

２－（ジメチルアミノ）エタノール（１ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸塩（３１－１、５０ｍｇ

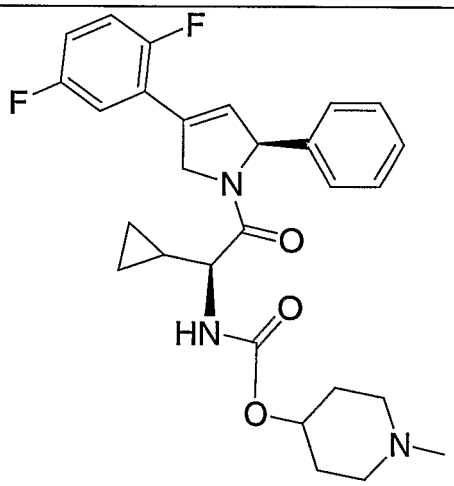
、０．０９６ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃で１時間加熱した。その反応混合物を冷却し、その後、酢酸エチル（４０ｍＬ）とブライン（３ｘ４０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はＥｔＯＡｃで、そこからＥｔＯＡｃ中の１０％飽和NH_3／エタノールへと徐々に変化させる）によって精製して、（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチルカルバミン酸２－（ジメチルアミノ）エチル（３１－２）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）回転異性体の２：１混合物が示された；主回転異性体：δ７．４２－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１１－６．９５（ｍ，３Ｈ），６．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．９３（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），５．０４（ｂｒ　ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ），４．９１（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１４．７，４．４，１．７Ｈｚ），４．３０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．１５（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ），１．１４（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．３３（ｍ，４Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４７０．５実測値、４７０．２要求値。

【０３５８】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

【０３５９】

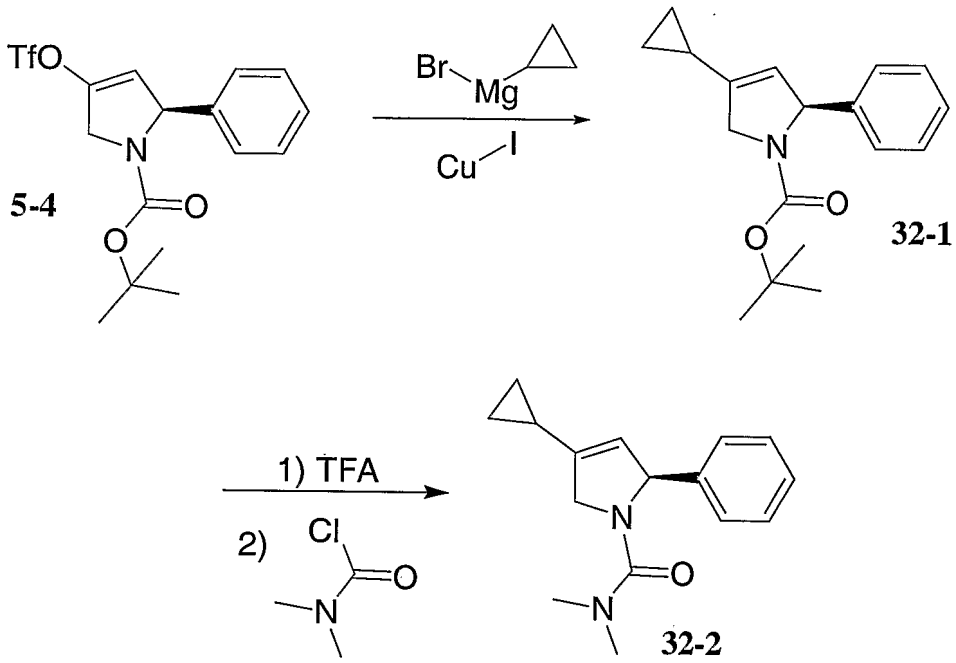
【表２３】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
31-3		(1S)-1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾁﾙｶﾙﾊﾞﾐﾝ酸1-ﾒﾁﾙﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ	LRMS *m/z* (M+H) 496.6 実測値, 496.2 計算値.

【０３６０】

【化６７】

図式32



【０３６１】

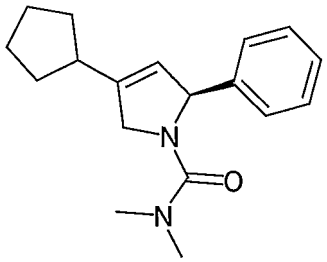
（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸－ｔ－ブチル（５－４、１００ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、１当量）を、－１０℃で、ヨウ化銅（５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、０．２当量）を含有する乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液に添加した。臭化シクロプロピルマグネシウム（０．５０８ｍＬ、０．５０８ｍｍｏｌ、２当量）を一滴ずつ添加し、得られた溶液を－１０℃で１５分間攪拌した。その反応混合物を塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）と酢酸エチル（３ｘ１０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、（２Ｓ）－４－シクロプロピル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３２－１）を得、それを上述の実験手順で（２Ｓ）－４－シクロプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（３２－２）に転化させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２２（ｍ，５Ｈ），５．８２（ｍ，１Ｈ），５．３５（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），１．４０（ｍ，１Ｈ），０．７６（ｍ，２Ｈ），０．５４（ｍ，２Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）２５７．２実測値、２５７．３要求値。

【０３６２】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

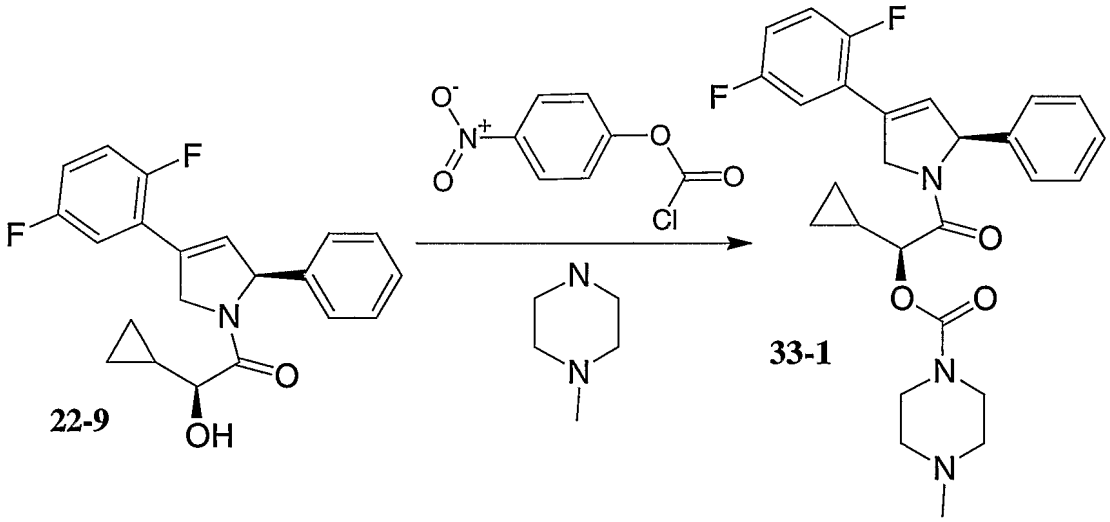
【０３６３】

【表２４】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
32-3		(2S)-4-ｼｸﾛﾍﾟﾝﾁﾙ-N,N-ｼﾞﾒﾁﾙ-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 285.3 実測値, 285.4 計算値.

【０３６４】
【化６８】

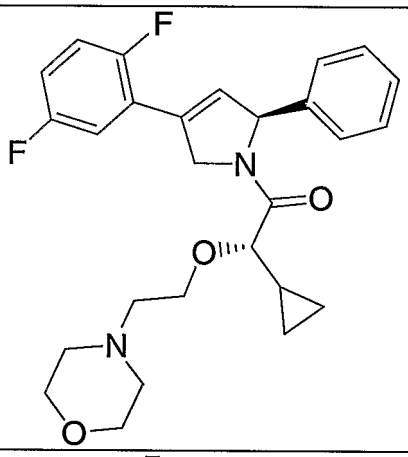
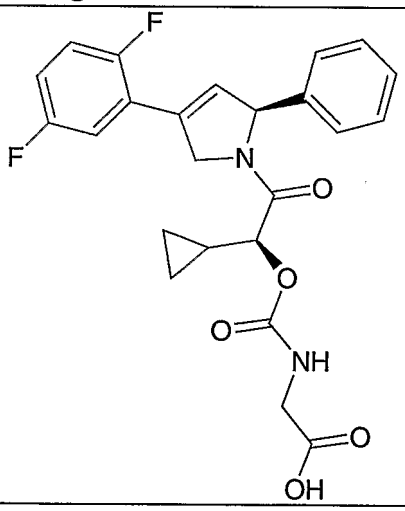
図式33

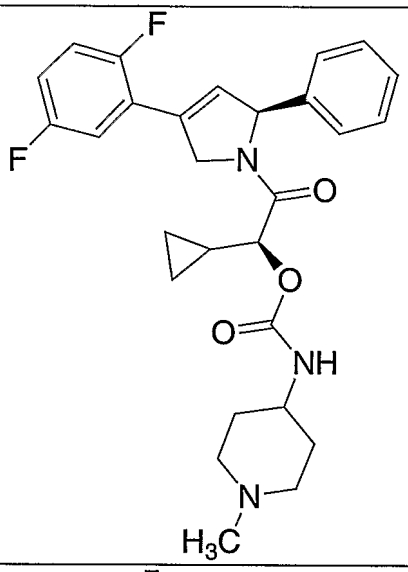
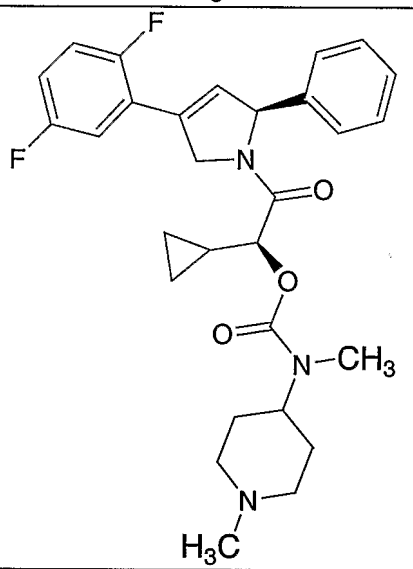


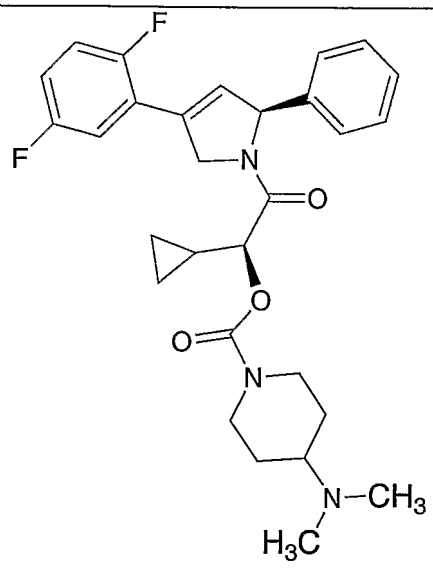
【０３６５】
０℃でジクロロメタン中の１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール（２２－９）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．０ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、０．１当量）、トリエチルアミン（１６μＬ、０．１１３ｍｍｏｌ、２当量）およびクロロギ酸ｐ－ニトロフェニル（２３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を２３℃に温めて、２時間攪拌した。Ｎ－メチルピペラジン（２３ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた溶液をもう１時間、２３℃で攪拌した。反応完了後、その反応混合物を濃縮し、逆相液体クロマトグラフィーによって精製して、４－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル（３３－１）をＴＦＡ塩として生じた。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３５（ｍ，５Ｈ），７．０５（ｍ，３Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｍ，１Ｈ，），４．６２（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｍ，１Ｈ），０．６０（ｍ，４Ｈ）。

【０３６６】
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、化合物のトリフルオロ酢酸塩を単離した。

【０３６７】
【表２５】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
33-2		2-モルホリン-4-イルエチルカルバミン酸1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル;遊離塩基として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 512.6 実測値,512.7 計算値.
33-3		N-[({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}オキシ)-カルボニル]グリシン;遊離塩基として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 457.4 実測値,457.4 計算値.

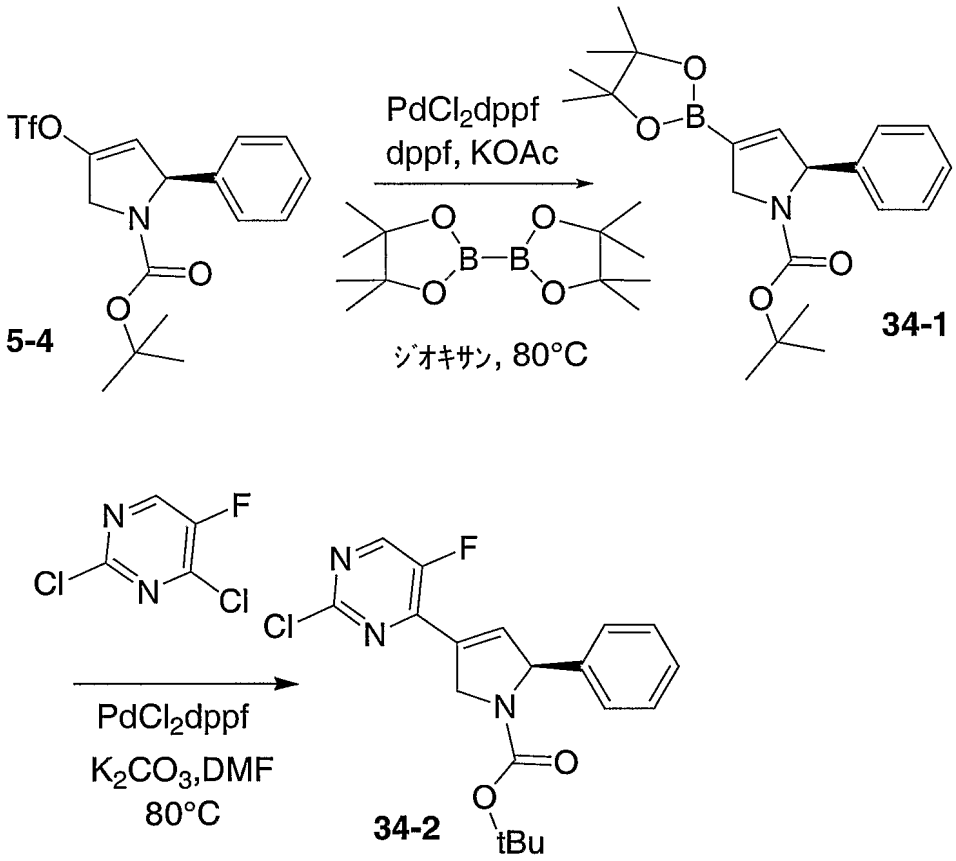
33-4		1-メチルピペリジン-4-イルカルバミン酸(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル	LRMS *m/z* (M+H) 496.5 実測値,496.6 計算値.
33-5		メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル	LRMS *m/z* (M+H) 510.5 実測値,510.6 計算値.

33-6		4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボン酸(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル	LRMS *m/z* (M+H) 510.6 実測値,510.6 計算値.

【０３６８】

【化６９】

図式34



【０３６９】

（２Ｓ）－２－フェニル－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸－ｔ－ブチル（５－４、１．６ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を無水ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、ジオキサン（５０ｍＬ）中のピナコールジボラン（１．１３ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．１９ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）、ビスジフェニルホスフィンフェロセン（０．１１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）および$Pd(Cl)_2(dppf)$（０．１５ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の脱気し、N_2パージした溶液に溶解した。得られた混合物をN_2下、８０℃で１２時間加熱した。その反応混合物を水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（３ｘ１００ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を、その後、ＮａＣｌ飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濃縮して、（２Ｓ）－２－フェニル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３４－１）を得、それをそのまま次の鈴木カップリングで使用した。

【０３７０】

粗製生成物３４－１（０．３６４ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、脱気して、N_2雰囲気下で濾過した。２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン（０．２５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．４０ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）および$PdCl_2(dppf)$（３６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をその溶液に添加し、その混合物を８０℃で２．５時間攪拌した。その反応混合物を水（３ｘ１００ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）とで分配した。その後、有機層をＮａＣｌ飽和水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。その粗製油を、逆相ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2O／ＴＦＡ　０から９０％の勾配）を用いて精製して、（２Ｓ）－４－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３４－２）を生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００Ｍ

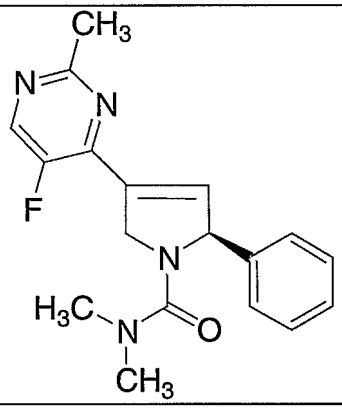
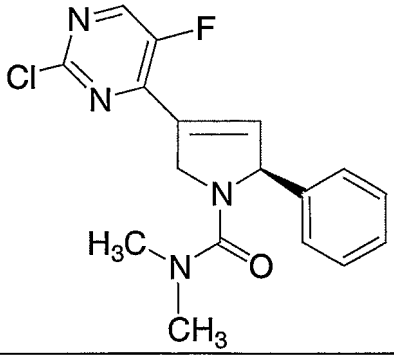
Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｍ，５Ｈ），６．９６（ｍ，１Ｈ），５．８２および５．６６（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｍ，２Ｈ），１．５０および１．２２（ｓ，９Ｈ）。ＬＲＭＳ：ｍ／ｚ（Ｍ－ＣＨ$_3$）３６１．３実測値、３６１．３要求値。

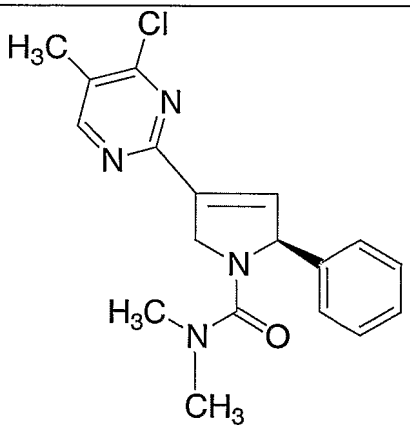
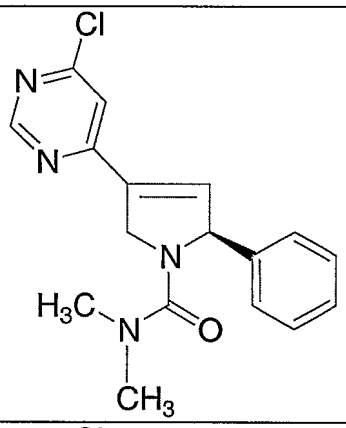
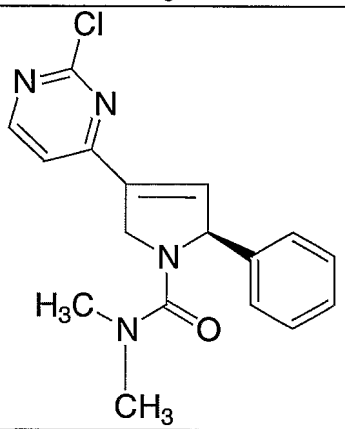
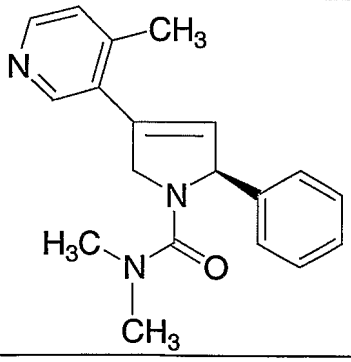
【０３７１】

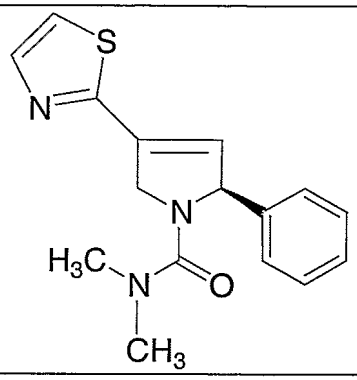
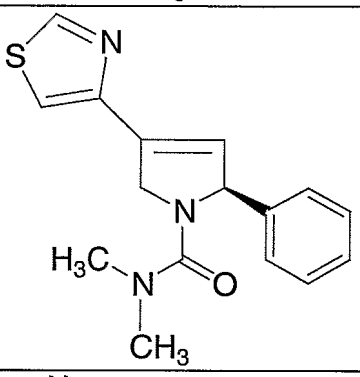
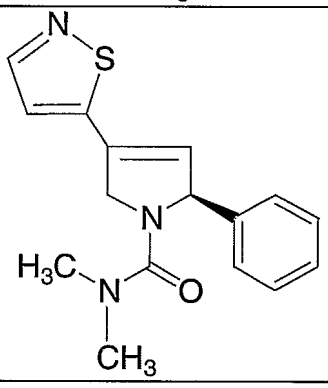
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、化合物は、遊離塩基として単離した。

【０３７２】

【表２６】

化合物	構 造	名 称	LRMS *m/z* (M+H)
34-3		(2S)-4-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 327.3実測値 327.4計算値.
34-4		(2S)-4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 347.7実測値 347.8計算値.

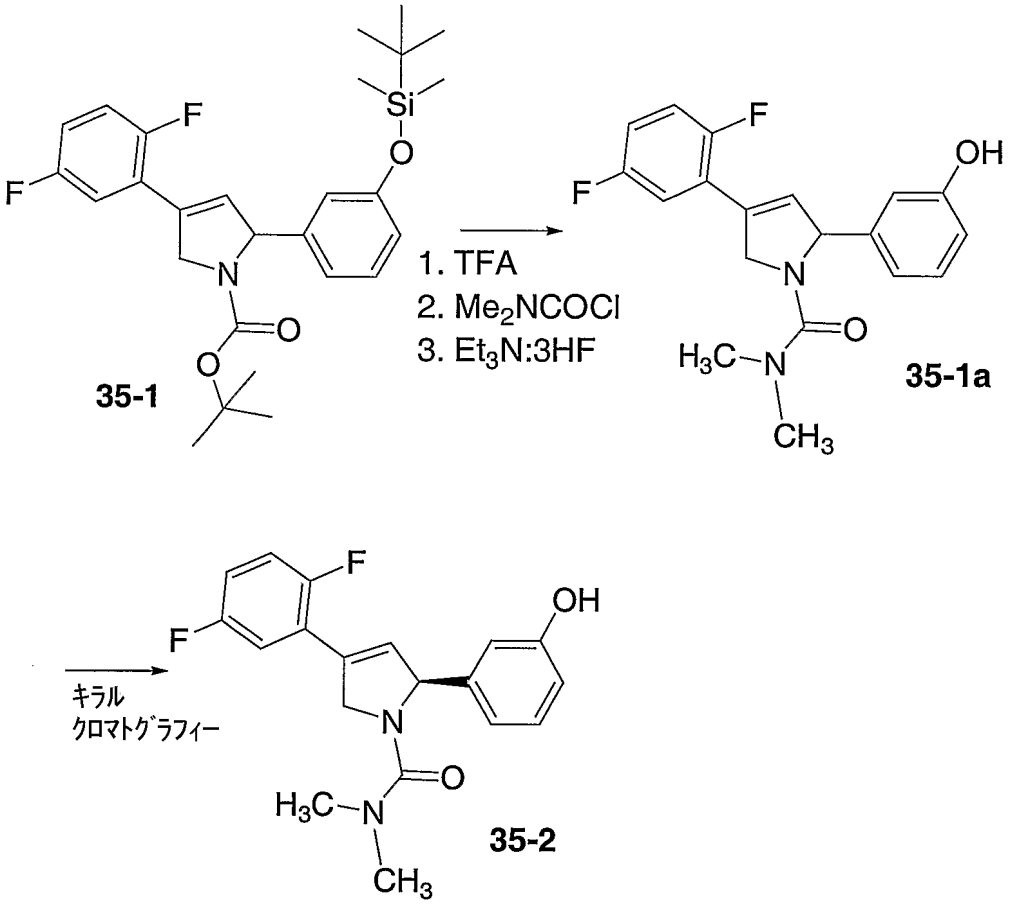
34-5		(2S)-4-(4-クロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 343.7実測値, 343.8 計算値.
34-6		(2S)-4-(6-クロロピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 329.7実測値, 329.8 計算値.
34-7		(2S)-4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 329.7実測値, 329.8 計算値.
34-8		(2S)-N,N-ジメチル-4-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;TFA塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 308.3 実測値, 308.4 計算値.

34-9		(2S)-N,N-ジメチル-2-フェニル-4-(1,3-チアゾール-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 300.3実測値, 300.4計算値.
34-10		(2S)-N,N-ジメチル-2-フェニル-4-(1,3-チアゾール-4-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 300.3実測値, 300.4計算値.
34-11		(2S)-N,N-ジメチル-2-フェニル-4-(1,2-チアゾール-5-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 300.3実測値, 300.4計算値.

【０３７３】

【化７０】

図式35

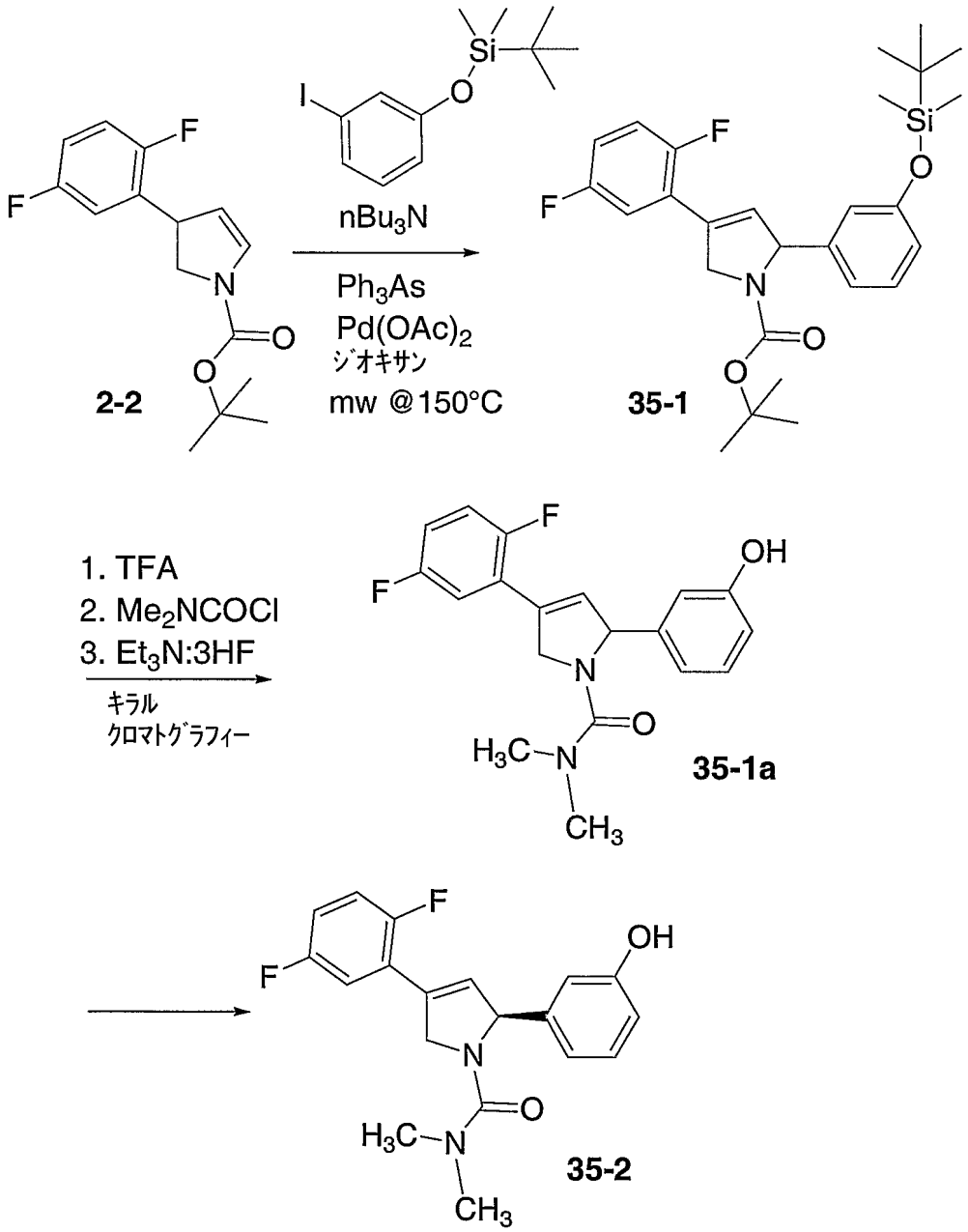


【０３７４】

２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３５－１［化合物１７－６の調製における中間体］、１．４８ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）を無水CH_2Cl_2（２５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（５ｍＬ）で１時間処理した。その反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液（１００ｍＬ）と酢酸エチル（３ｘ２０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を、その後、ＮａＣｌ飽和水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。その後、その粗製アミンをCH_2Cl_2に溶解して、Et_3N（１．６ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ）および塩化ジメチルカルバモイル（０．３７ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）で順次処理し、得られた溶液を３．５時間、２５℃で攪拌した。質量分析で判定して完了したら、その反応物を濃縮し、CH_2Cl_2（３０ｍＬ）に再び溶解し、トリエチルアミン・トリヒドロフルオライド複合体（０．６ｍＬ、３．８２ｍｍｏｌ）を添加して、その反応物をさらに１２時間、２５℃で攪拌した。完了したら、反応物をNH_4Cl（１０ｍＬ）とCH_2Cl_2（３ｘ１０ｍＬ）とで分配し、併せた有機層を濃縮した。所望の化合物をCH_2Cl_2から結晶化し、濾過して、４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（３５－１ａ）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｍ，３Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ：ｍ／ｚ（Ｍ－CH_3）３４５．３実測値、３４５．４要求値。

【０３７５】
ラセミ体３５－１ａをキラルカラムクロマトグラフィー（ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤカラム、４．６ｍｍｘ２６５ｍｍ、１０マイクロメートル、８５％ヘキサン／１０％ＭｅＯＨ／５％ＥｔＯＨ、６０ｍＬ／分）に付して、エナンチオマーを分割し、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（３５－２）を生じた。
【０３７６】
【化７１】

図式35A



【０３７７】
２－２（０．５ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）をマイクロ波容器に添加し、ｔ－ブチルジメチルシリル－３－ヨードフェノール（１．７８ｇ、５．３３ｍｍｏｌ、３．０当量）、トリブチルアミン（１．０ｇ、５．３３ｍｍｏｌ、３．０当量）、トリフェニルアルシン（０．２２ｇ、０．７１ｍｍｏｌ、０．４当量）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０８ｇ

、０．３５ｍｍｏｌ、０．２当量）と併せた。その容器を封止し、排気して、N_2を充填した。無水１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）を添加し、その不均一混合物を再び脱気し、N_2を充填した。その容器をパーソナル・ケミカル・マイクロウエイブに入れ、１５０℃で１５分間加熱した。完了後、その反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、NH_4Cl飽和水溶液（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で順次洗浄した。併せた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させて、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2、１００ｇ、０から１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）に付して、２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３５－１）を透明な油として生じた。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）主回転異性体δ７．１７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｍ，３Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｍ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｄ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ），０．１８（ｓ，６Ｈ）。ＬＲＭＳ：ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ＋）４８８．５実測値、４８８．７要求値。

【０３７８】

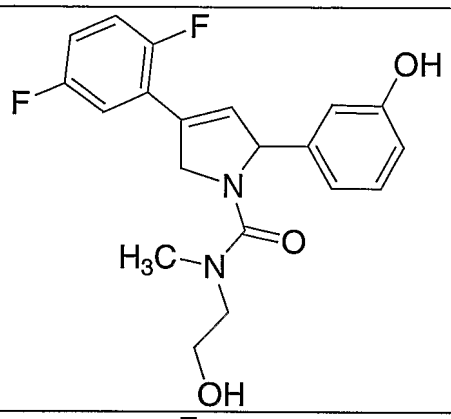
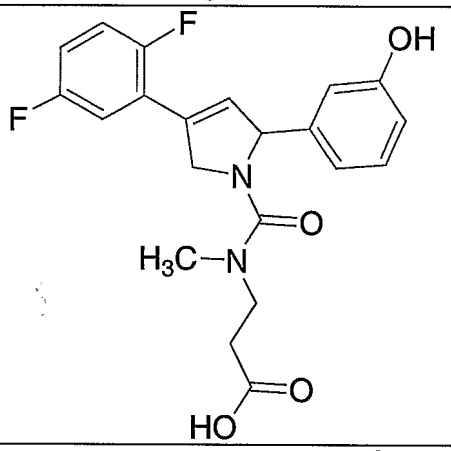
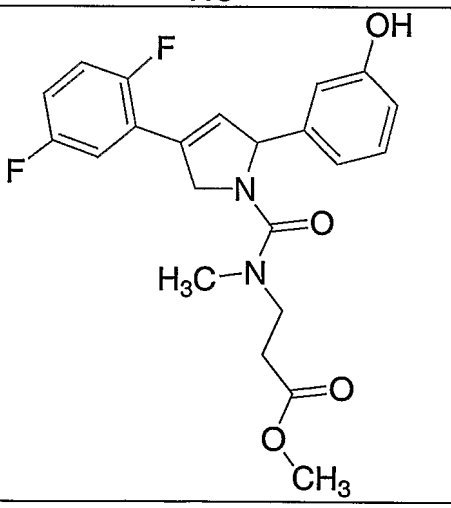
２－（３－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－４－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（３５－１、１．４８ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）を、図式３５に記載されているように反応させて、ラセミ体３５－１ａを生じ、それをキラルカラムクロマトグラフィー（ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤカラム、４．６ｍｍｘ２６５ｍｍ、１０マイクロメートル、８５％ヘキサン／１０％ＭｅＯＨ／５％ＥｔＯＨ、６０ｍＬ／分）に付して、エナンチオマーを分割し、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキサミド（３５－２）を生じた。

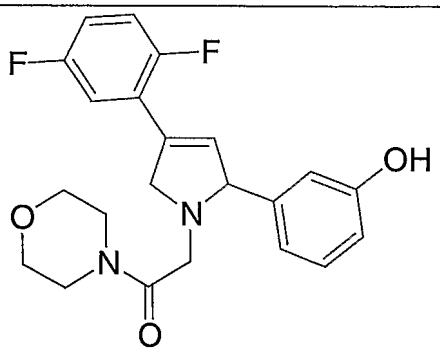
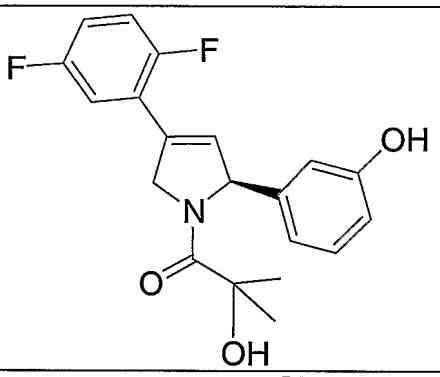
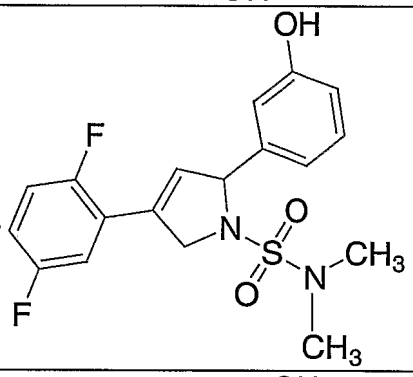
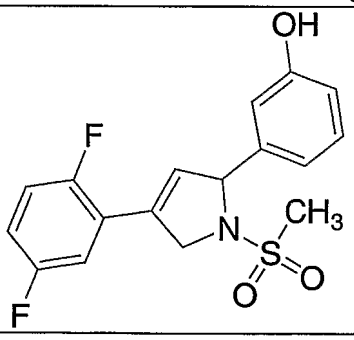
【０３７９】

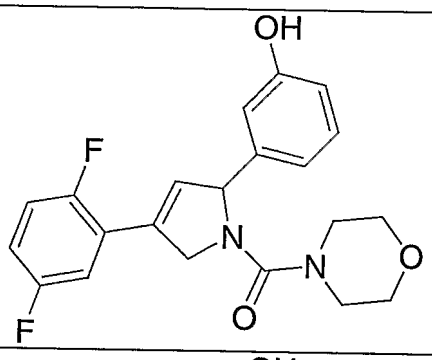
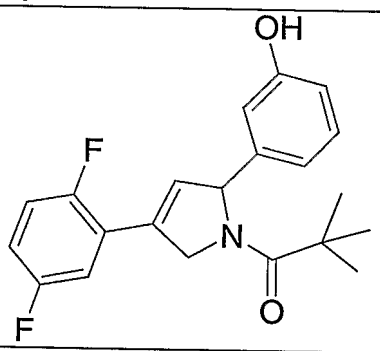
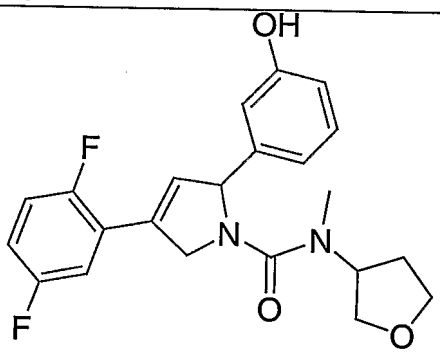
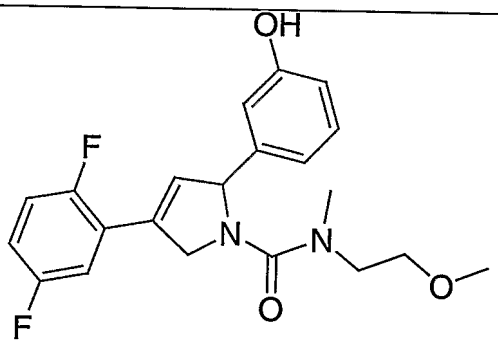
以下の化合物は、上記の手順またはそれより前に挙げた手順の簡単な変形によって調製した。別様に示されていない限り、表中の化合物は、遊離塩基として単離した。

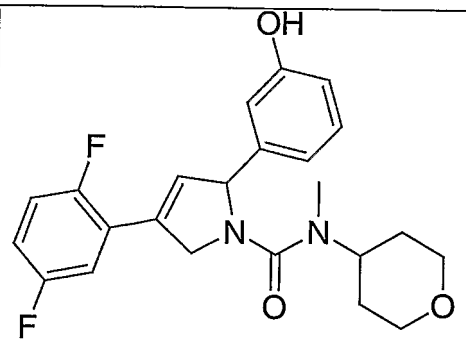
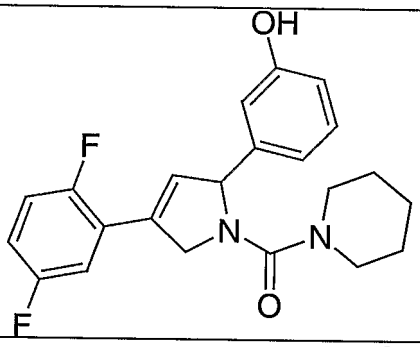
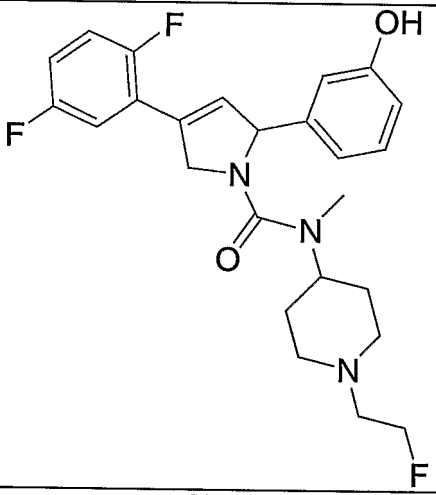
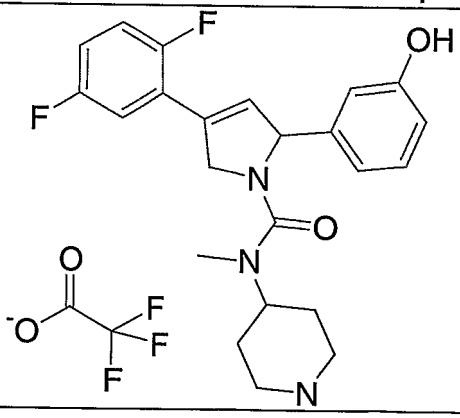
【０３８０】

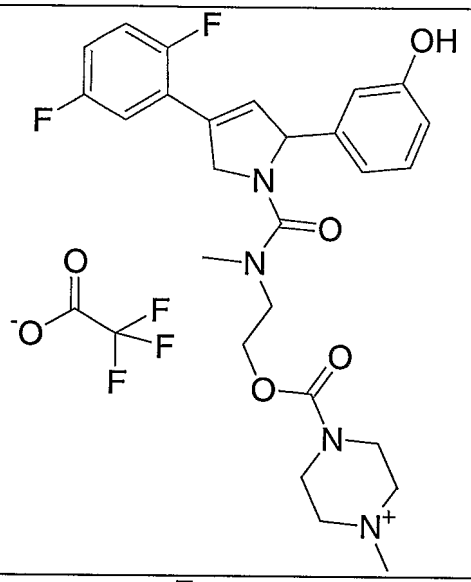
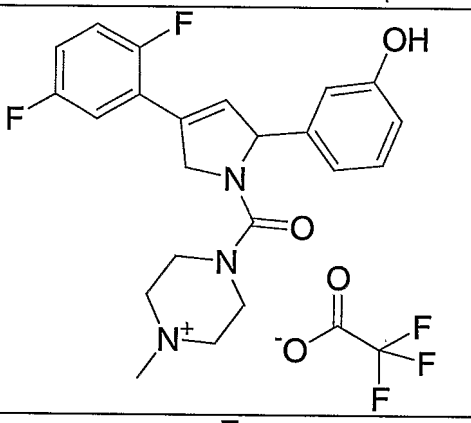
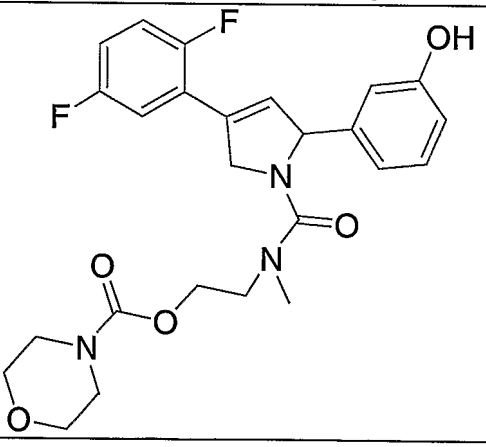
【表２７】

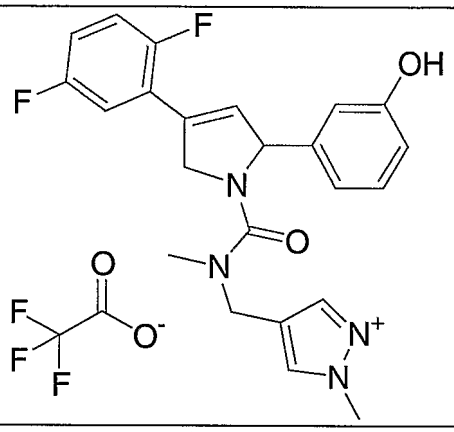
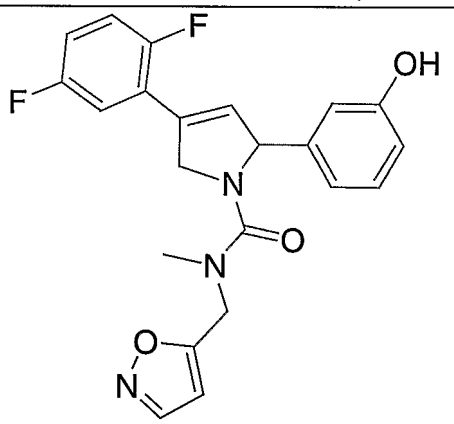
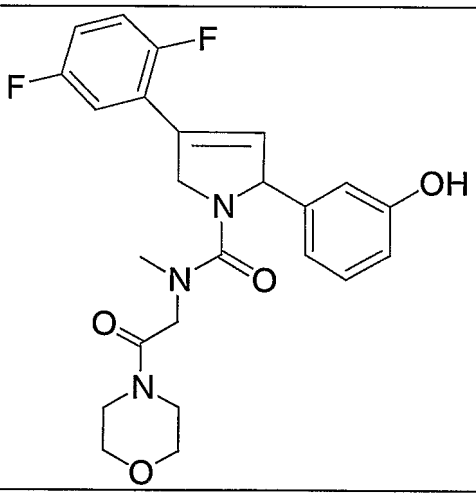
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
35-3		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 359.3 実測値,359.4 計算値.
35-4		N-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-N-メチル-β-アラニン	LRMS *m/z* (M+H) 403.3 実測値,403.4 計算値.
35-5		N-{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-N-メチル-β-アラニン酸メチル	LRMS *m/z* (M+H) 417.3 実測値,417.4 計算値.

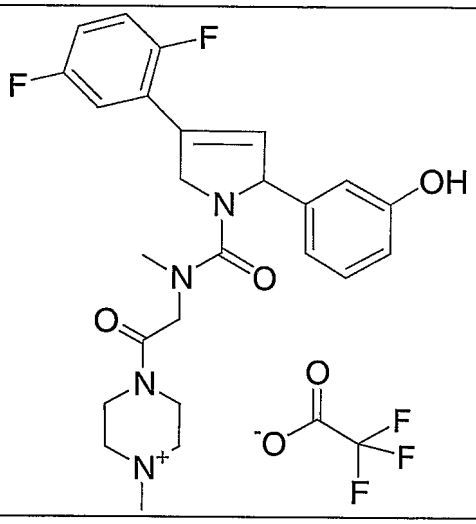
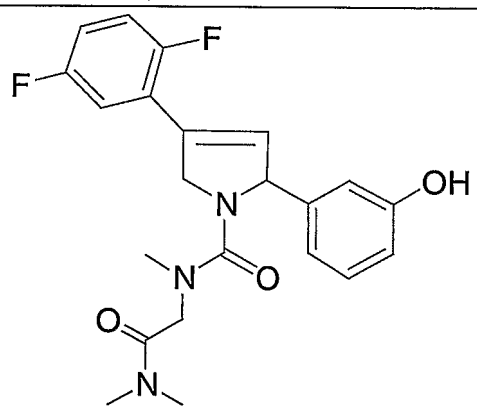
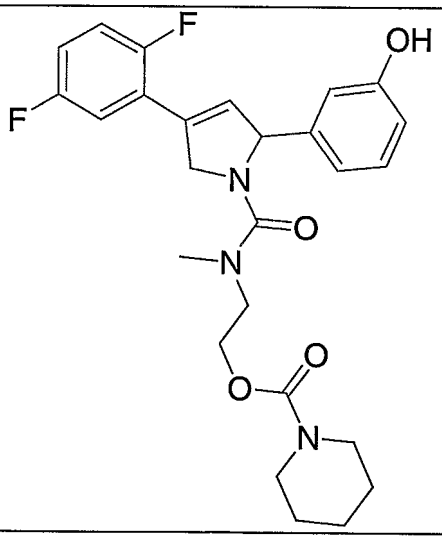
35-6		N-[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]アセチル]モルホリン-4-イウム;トリフルオロ酢酸塩として単離したもの	LRMS *m/z* (M+H) 401.3 実測値,401.4 計算値.
35-7		3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 360.3 実測値,360.4 計算値.
35-8		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N,N-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-スルホンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 381.3 実測値,381.4 計算値.
35-9		3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 352.3 実測値,352.4 計算値.

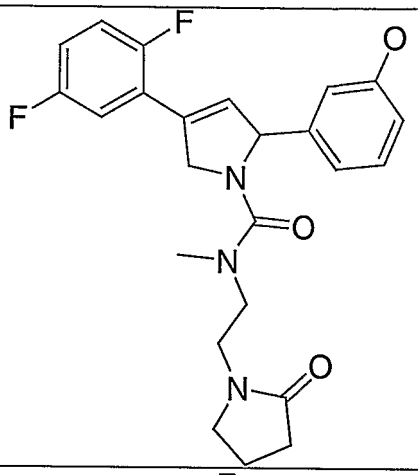
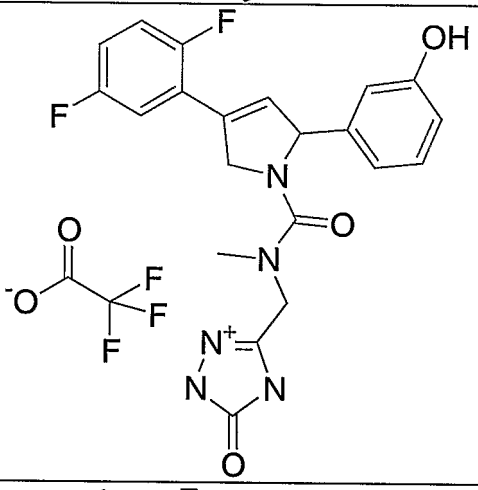
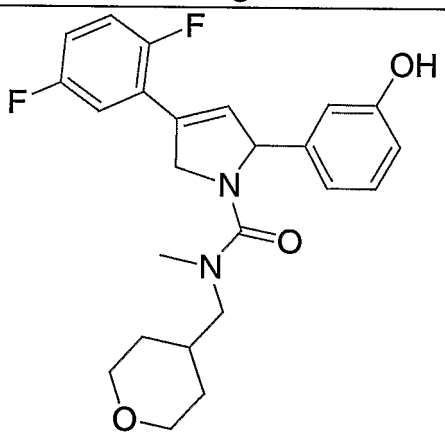
35-10		3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(モルホリン-4-イルカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 387.3 実測値, 387.4 計算値.
35-11		3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 358.3 実測値,358.4 計算値.
35-12		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-テトラヒドロフラン-3-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 401.5 実測値, 401.4 計算値.
35-13		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 389.4 実測値, 389.4 計算値.

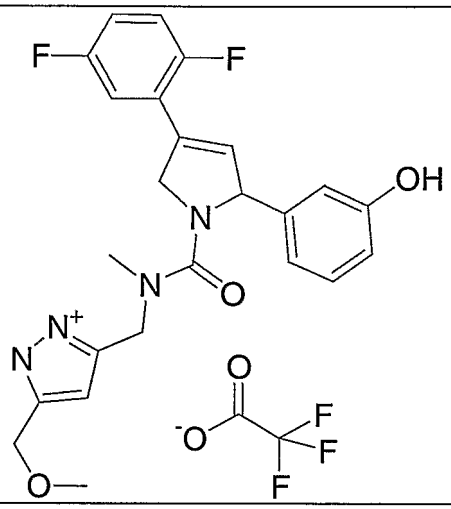
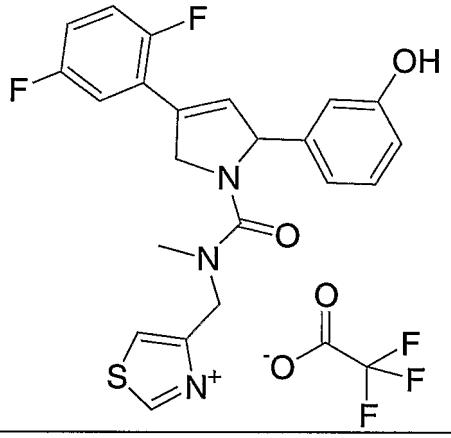
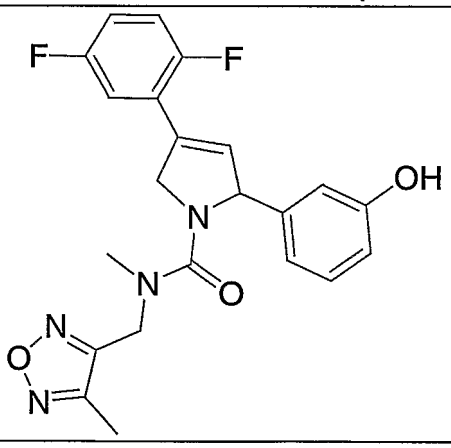
35-14		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 415.4 実測値,415.5 計算値.
35-15		3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(1-ピペリジン-1-イルカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 385.3 実測値,385.4 計算値.
35-16		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 460.4 実測値, 460.6 計算値.
35-17		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 415.2 実測値,415.5 計算値.

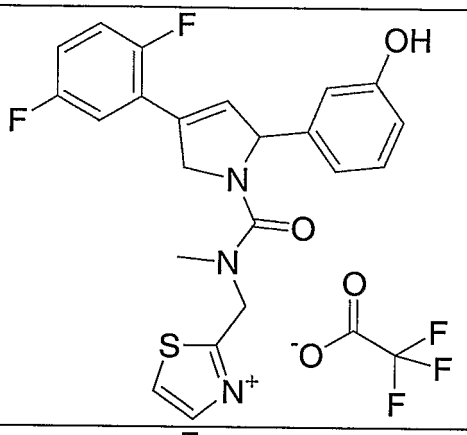
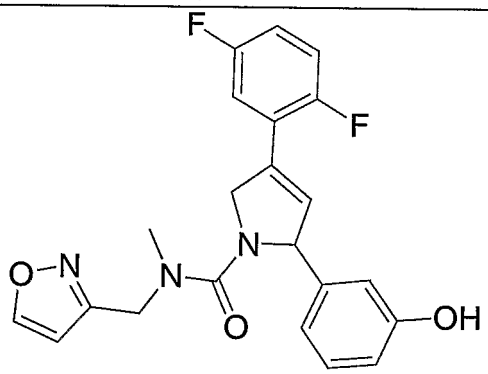
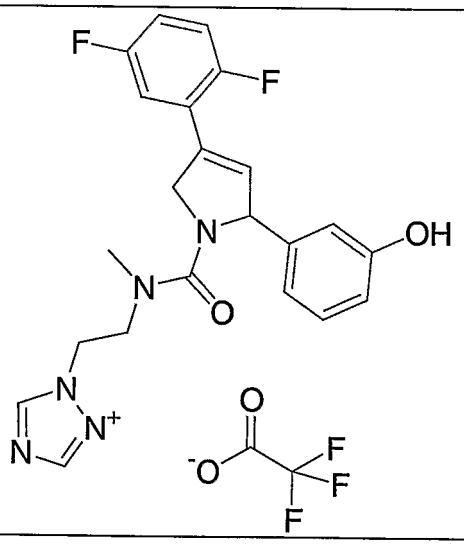
35-18		2-[{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート	LRMS *m/z* (M+H) 501.5 実測値, 501.6 計算値.
35-19		3-{4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル}フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 400.4 実測値, 400.4 計算値.
35-20		モルホリン-4-カルボン酸2-[{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル	LRMS *m/z* (M+H) 488.5 実測値, 488.5 計算値.

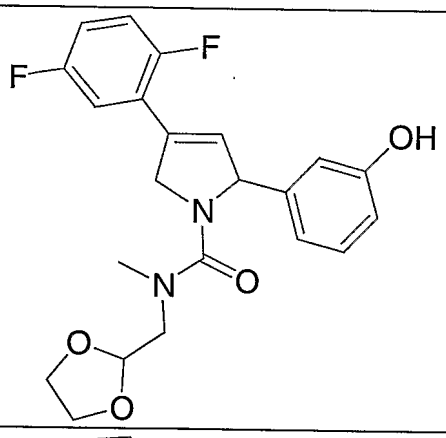
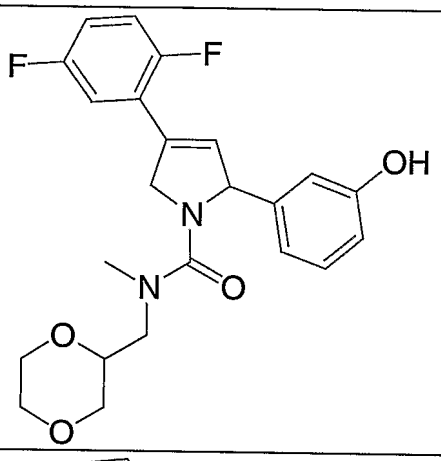
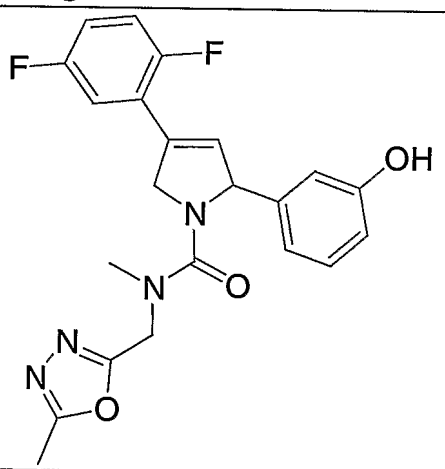
35-21		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 425.5 実測値,425.4 計算値.
35-22		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-(イソオキサゾール-5-イルメチル)-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 412.4 実測値,412.4 計算値.
35-23		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 458.5 実測値,458.5 計算値.

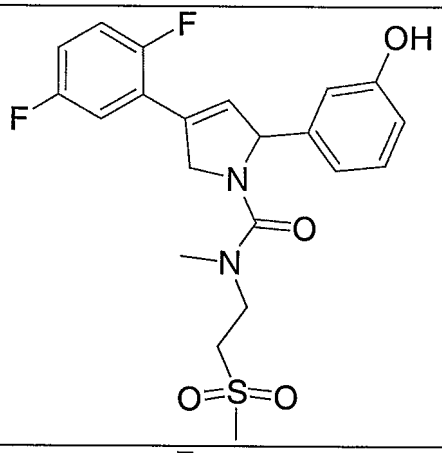
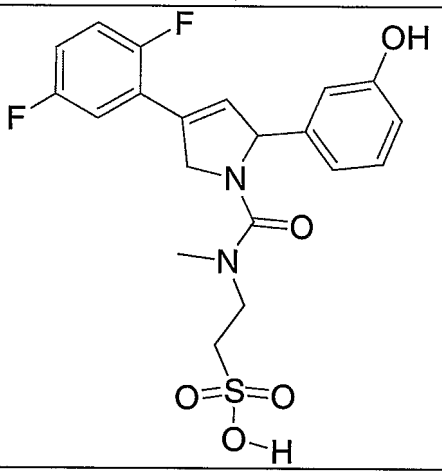
35-24		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 471.6 実測値, 471.5 計算値.
35-25		ジメチルアミノカルボン酸2-[{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル	LRMS *m/z* (M+H) 416.4 実測値,416.4 計算値.
35-26		ピペリジン-1-カルボン酸2-[{[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール1-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル	LRMS *m/z* (M+H) 486.6 実測値, 486.5 計算値.

35-27		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 442.5 実測値,442.5 計算値.
35-28		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 428.4 実測値,428.4 計算値.
35-29		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 429.5 実測値,429.5 計算値.

35-30		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-{[5-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 455.5 実測値, 455.5 計算値.
35-31		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-(1,3-チアゾール-4-イルメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 428.4 実測値, 428.5 計算値.
35-32		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 427.4 実測値, 427.4 計算値.

35-33		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 428.4 実測値,428.5 計算値.
35-34		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 412.4 実測値,412.4 計算値.
35-35		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 426.4 実測値,426.4 計算値.

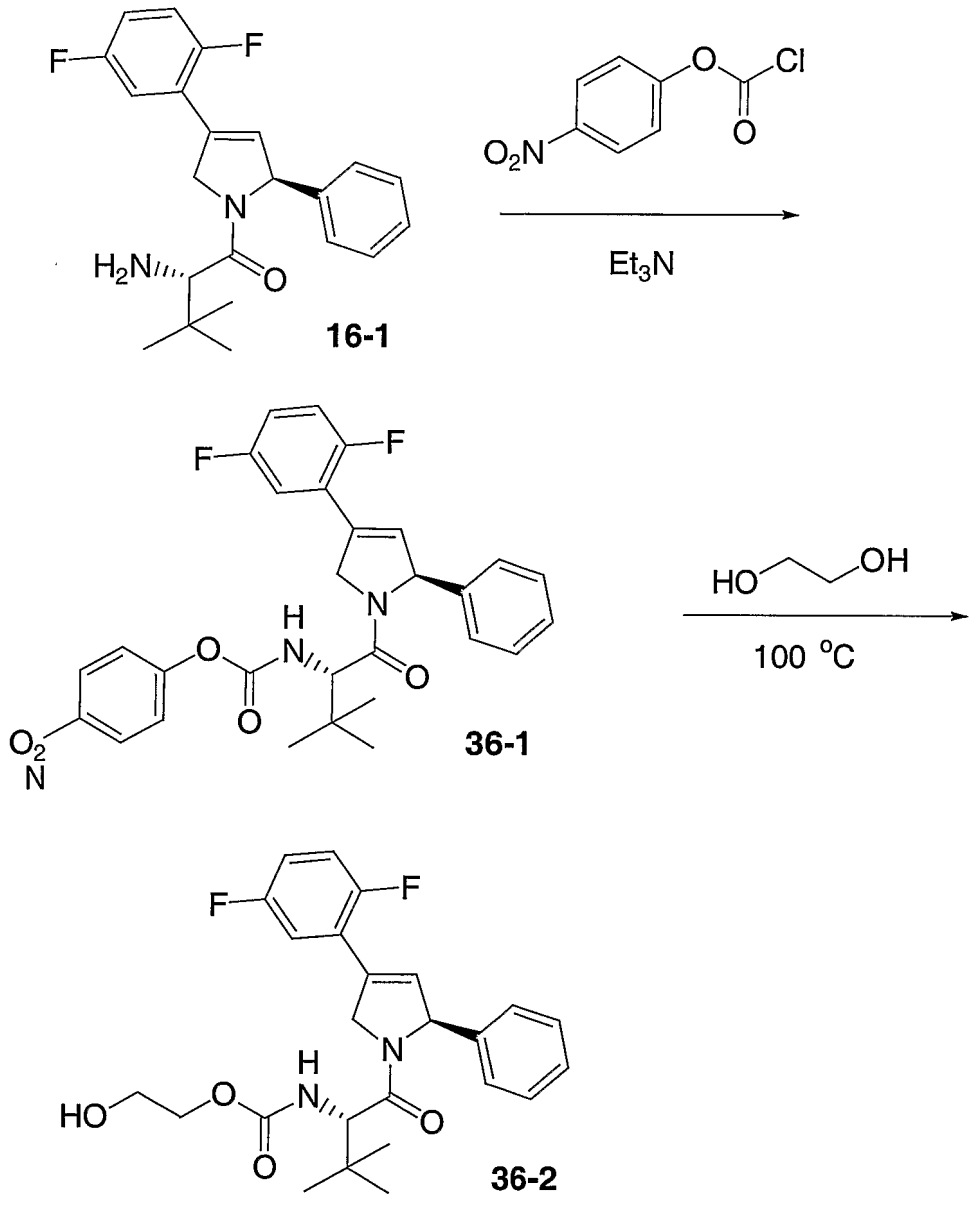
35-39		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 417.4 実測値, 417.4 計算値.
35-40		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(1,4-ジオキソラン-2-イルメチル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 431.5 実測値, 431.5 計算値.
35-41		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 427.4 実測値, 427.4 計算値.

35-42		4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド	LRMS *m/z* (M+H) 437.4 実測値, 437.5 計算値.
35-43		2-[[[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル](メチル)アミノ]エタンスルホン酸	LRMS *m/z* (M+H) 439.4 実測値, 439.5 計算値.

【０３８１】

【化７２】

図式36



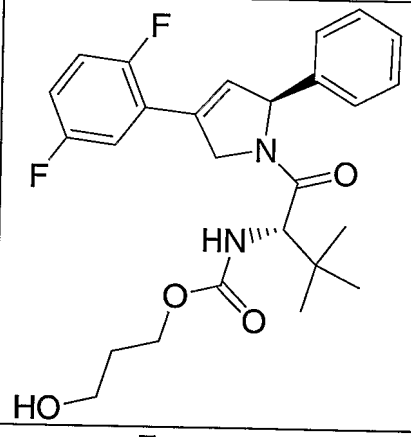
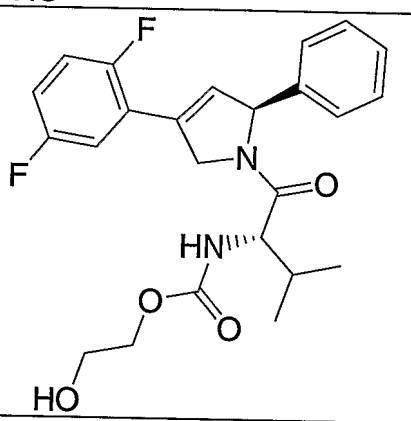
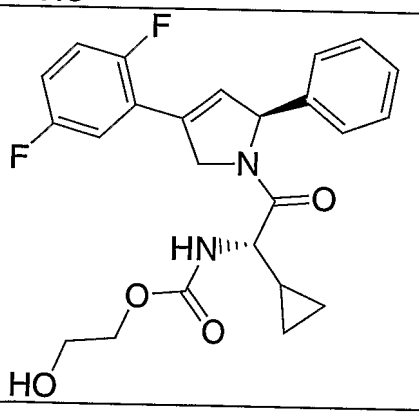
【０３８２】

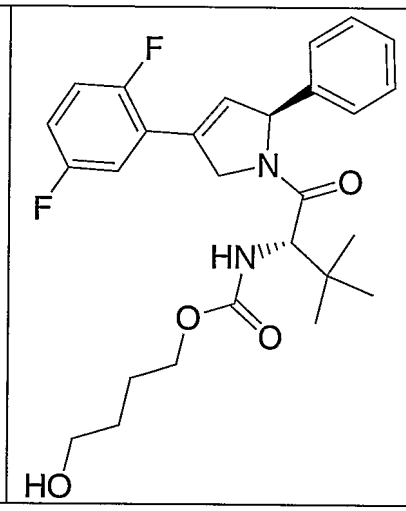
段階１：（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸４－ニトロフェニル（３６－１）

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のクロロギ酸４－ニトロフェニル（３００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、２３℃でＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルアミン（１６－１、４６０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン（１５１ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１．２当量）の攪拌溶液に一滴ずつ添加した。１時間後、その反応物を濾過し、濾液を濃縮して薄黄色のゴムにし、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ジクロロメタンから３％酢酸エチル／ジクロロメタンでの溶離によって、（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸２－ヒドロキシエチル（３６－１）を無色の泡沫として生じた。ＬＲ

ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）５３６．５実測値、５３５．２要求値。
【０３８３】
段階２：（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸２－ヒドロキシエチル（３６－２）
（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸４－ニトロフェニル（３６－１、５００ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）とエチレングリコール（３ｍＬ、過剰）の混合物を、１００℃で１時間加熱した。その反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水とで分配した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。２０％酢酸エチル／ジクロロメタンから５０％酢酸エチル／ジクロロメタンでの溶離によって、（１Ｓ）－１－｛［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］カルボニル｝－２，２－ジメチルプロピルカルバミン酸２－ヒドロキシエチル（３６－２）を無色の泡沫として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）主回転異性体：δ７．３８－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．１１－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．９２（ｍ，１Ｈ），５．５１（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３Ｈｚ），４．９１（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０Ｈｚ），４．２０（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），３．６４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ），）０．９１（ｓ，９Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４５９．３実測値、４５９．２要求値。
【０３８４】
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。
【０３８５】

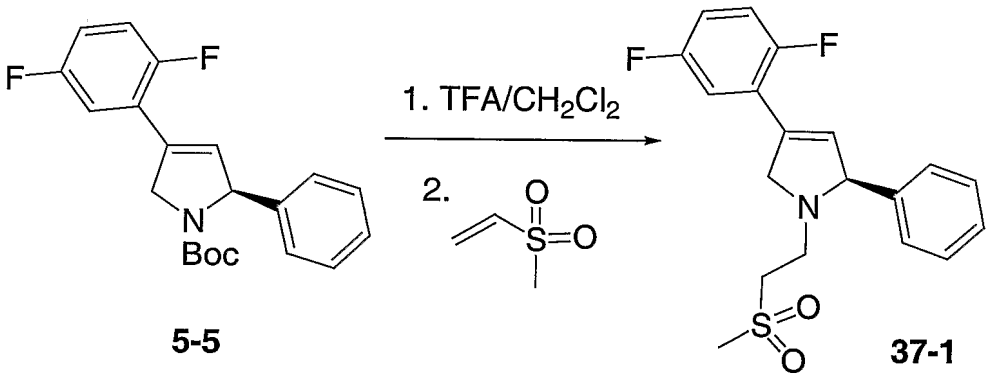
【表２８】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
36-3		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸3-ヒドロキシプロピル	LRMS *m/z* (M+H) 473.5 実測値, 472.2 計算値.
36-4		{(1S)-1-イソプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}カルバミン酸2-ヒドロキシエチル	LRMS *m/z* (M+H) 445.4 実測値, 445.2 計算値.
36-5		{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}カルバミン酸2-ヒドロキシエチル	LRMS *m/z* (M+H) 443.4 実測値, 443.2 計算値.

36-6		(1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸4-ヒドロキシブチル	LRMS *m/z* (M+H) 487.4 実測値, 486.2 計算値.

【０３８６】
【化７３】

図式37



5-5 **37-1**

【０３８７】
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（３７－１）
ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸の４：１混合物（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸ｔ－ブチル（５－５、１００ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を３０分間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。ジオキサンとエタノールの１：１混合物（５ｍＬ）中のその残留物およびメチルビニルスルホン（０．０２５ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を２３℃で１６時間攪拌した。追加のメチルビニルスルホン（０．０２５ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、攪拌を４時間継続した。その反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はヘキサンで、そこからヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製して、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（メチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（３７－１）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３８－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．０９－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６９（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．９，１．８Ｈｚ），４．３４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５，４．９Ｈｚ），３．８４（ｄｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．０，４．８

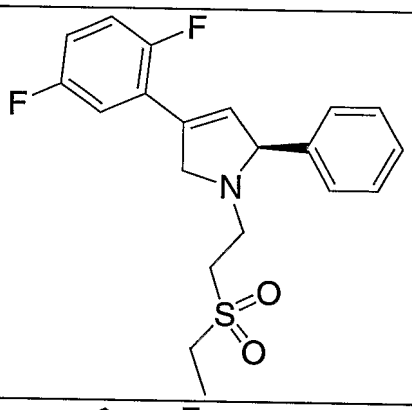
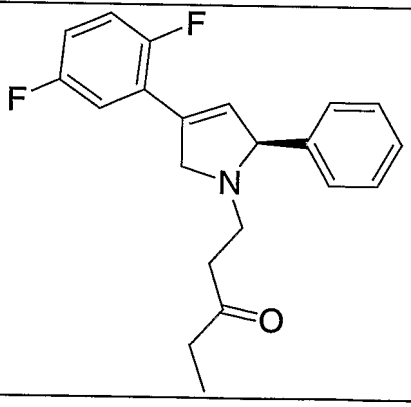
，１．７Ｈｚ），３．３６－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３６４．３実測値、３６４．１要求値。

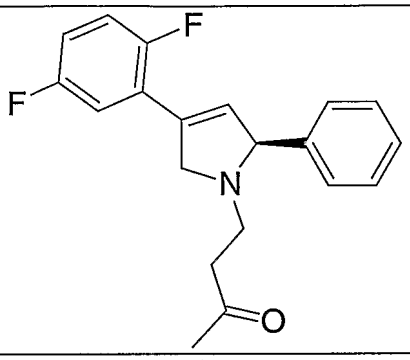
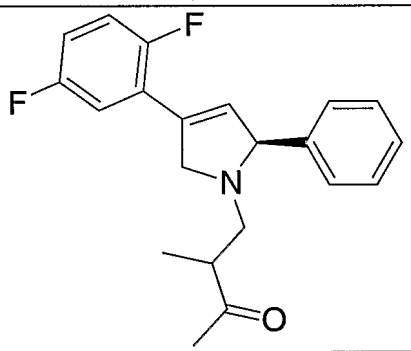
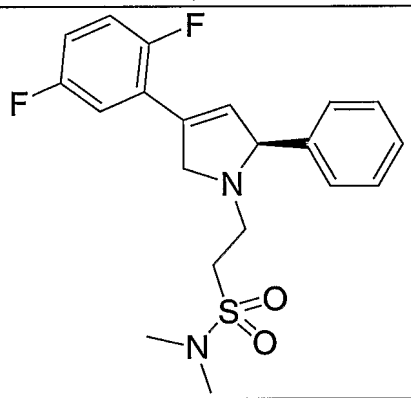
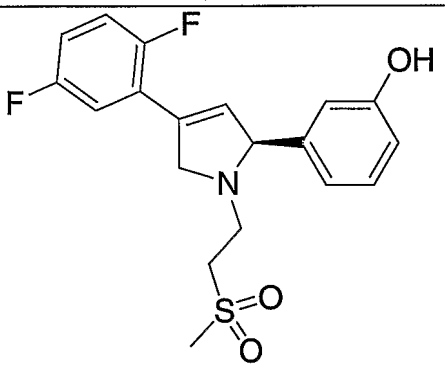
【０３８８】

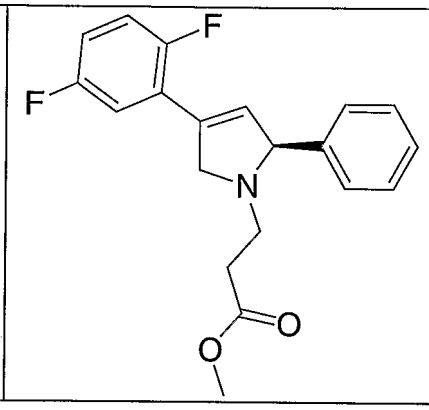
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。化合物３７－４および３７－５は、逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）による精製後に、ＴＦＡ塩として単離した。

【０３８９】

【表２９】

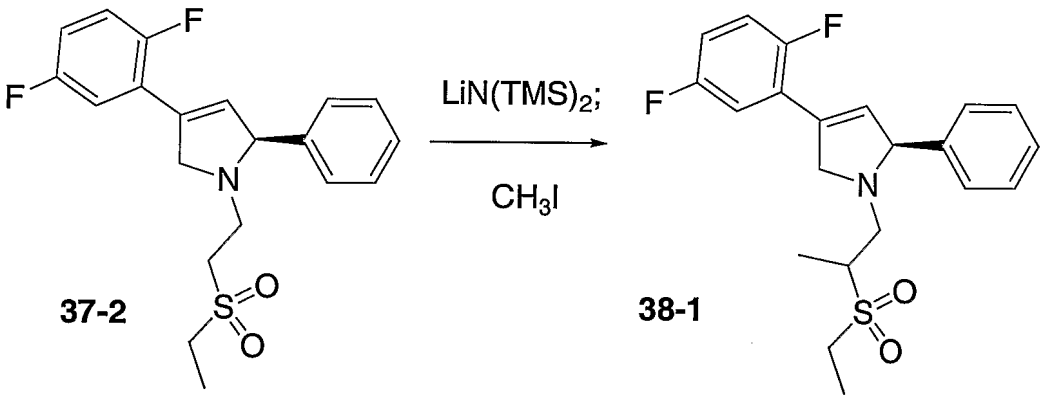
化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
37-2		(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[2-(エチルスルホニル)エチル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール	LRMS *m/z* (M+H) 378.2 実測値,378.1 計算値.
37-3		1-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]ペンタン-3-オン	LRMS *m/z* (M+H) 342.4 実測値,342.2 計算値.

37-4		4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]ブタン-2-オン	LRMS *m/z* (M+H) 328.2 実測値, 328.1 計算値.
37-5		4-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-メチルブタン-2-オン	LRMS *m/z* (M+H) 342.3 実測値,342.2 計算値.
37-6		2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 393.3 実測値, 393.1 計算値.
37-7		3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]フェノール	LRMS *m/z* (M+H) 380.2 実測値,380.4 計算値.

37-8		3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパン酸メチル	LRMS *m/z* (M+H) 344.3 実測値, 344.1 計算値.

【０３９０】
【化７４】

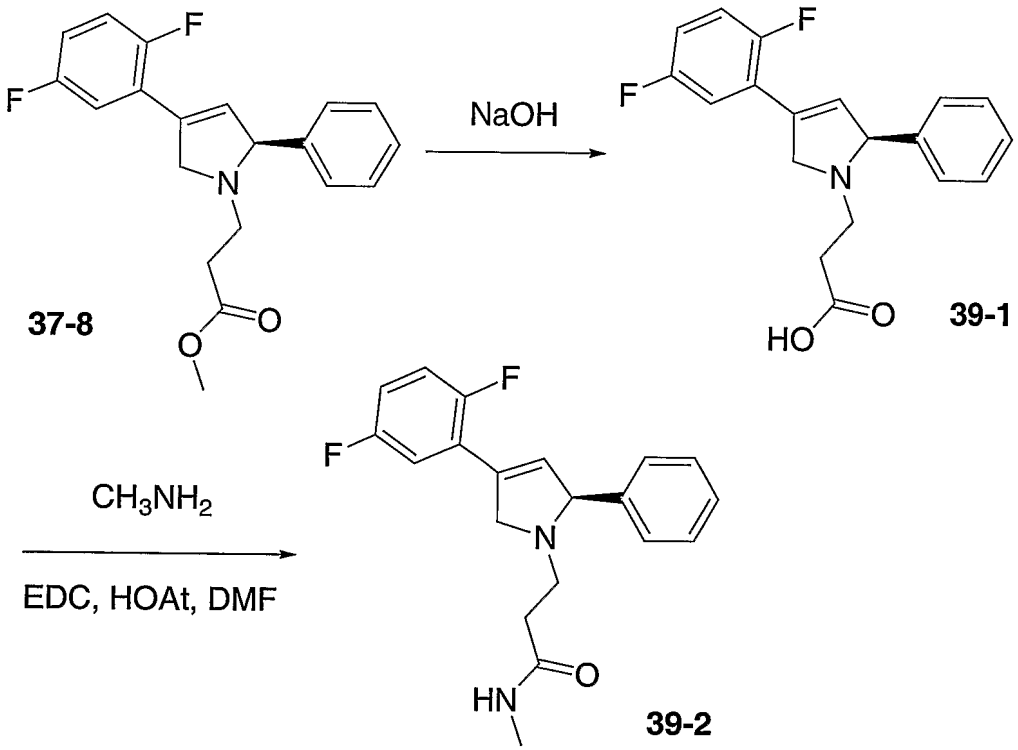
図式38



【０３９１】
（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）プロピル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（３８－１）
ＴＨＦ中のリチウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（１．０Ｍ、０．７４ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ、４．０当量）を、－７８℃でＴＨＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）エチル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（７０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加し、その後、１時間攪拌した。ヨードメタン（０．０３５ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加し、得られた混合物を０℃に温め、３０分間攪拌した。その後、その混合物を重硫酸カリウム飽和溶液と酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（最初はCH_2Cl_2で、そこからCH_2Cl_2中４％ＥｔＯＡｃへと徐々に変化させる）によって精製して、（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－［２－（エチルスルホニル）プロピル］－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（３８－１）を単一のジアステレオマー（無色の油）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３８－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．０８－６．９２（ｍ，３Ｈ），６．２９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６６（ｂｒ ｓ），４．３７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５，４．９Ｈｚ），３．８４（ｂｒ ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７，７．１Ｈｚ），２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．９，７．３Ｈｚ），１．３１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．１９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）。ＬＲＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ

＋Ｈ）３９２．４実測値、３９２．１要求値。
【０３９２】
【化７５】

図式39



【０３９３】
段階１：３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸（３９－１）
ｔ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）中の３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸メチル（３７－８、２００ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ、１当量）および水酸化ナトリウム（１Ｎ、１．１６ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を５０℃で２時間加熱した。その反応混合物を濃縮し、残留物を、１ＮのＨＣｌ水溶液で酸性にしたブライン（１．２ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸（３９－１）を白色の泡沫として得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３３０．１実測値、３３０．３要求値。
【０３９４】
段階２：３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド（３９－２）
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］プロパン酸（３９－１、５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、メチルアミン（２Ｍ、１．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、１３当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、９０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、３．０当量）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（６２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、３．０当量）およびトリエチルアミン（０．３２ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ、１５当量）の溶液を、封管内で２０時間、６０℃で加熱した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）と酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）とで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製して、３－［（

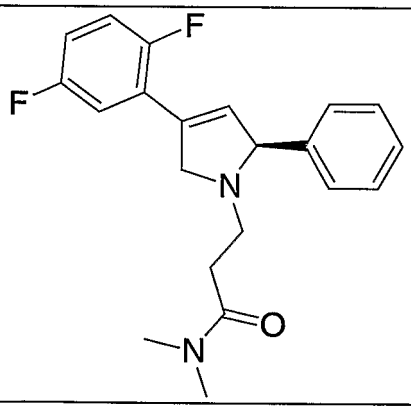
２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－Ｎ－メチルプロパンアミド（３９－２）を無色の油（ＴＦＡ塩）として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．５８－７．５２（ｍ，５Ｈ），７．４４－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｍ，１Ｈ），４．６４（ｂｒ　ｍ），３．７０（ｂｒ　ｍ，２Ｈ），２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）３４３．３実測値、３４３．２要求値。

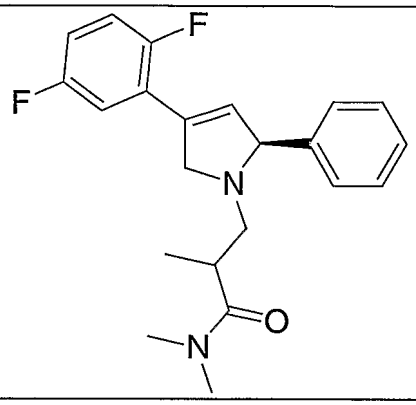
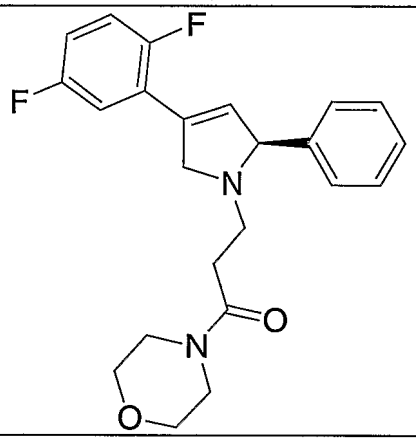
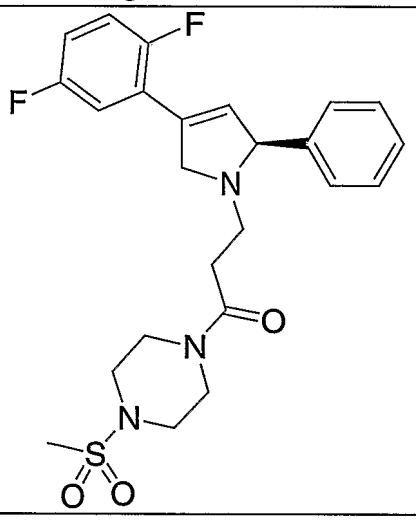
【０３９５】

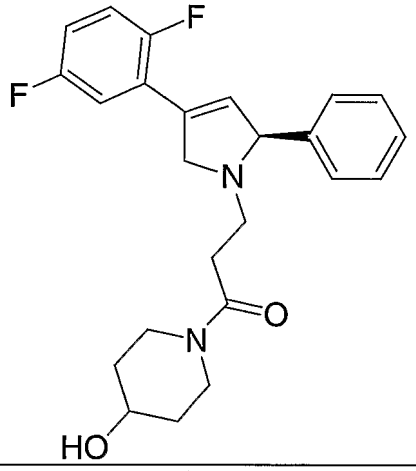
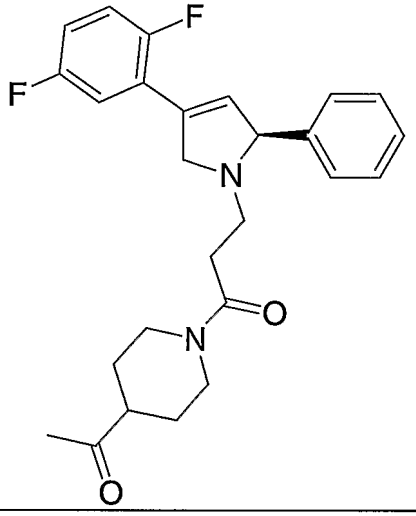
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。すべての化合物をＴＦＡ塩として単離した。

【０３９６】

【表３０】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
39-3		3-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-N,N-ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾟﾛﾊﾟﾝｱﾐﾄﾞ	LRMS *m/z* (M+H) 357.4 実測値, 357.2 計算値.

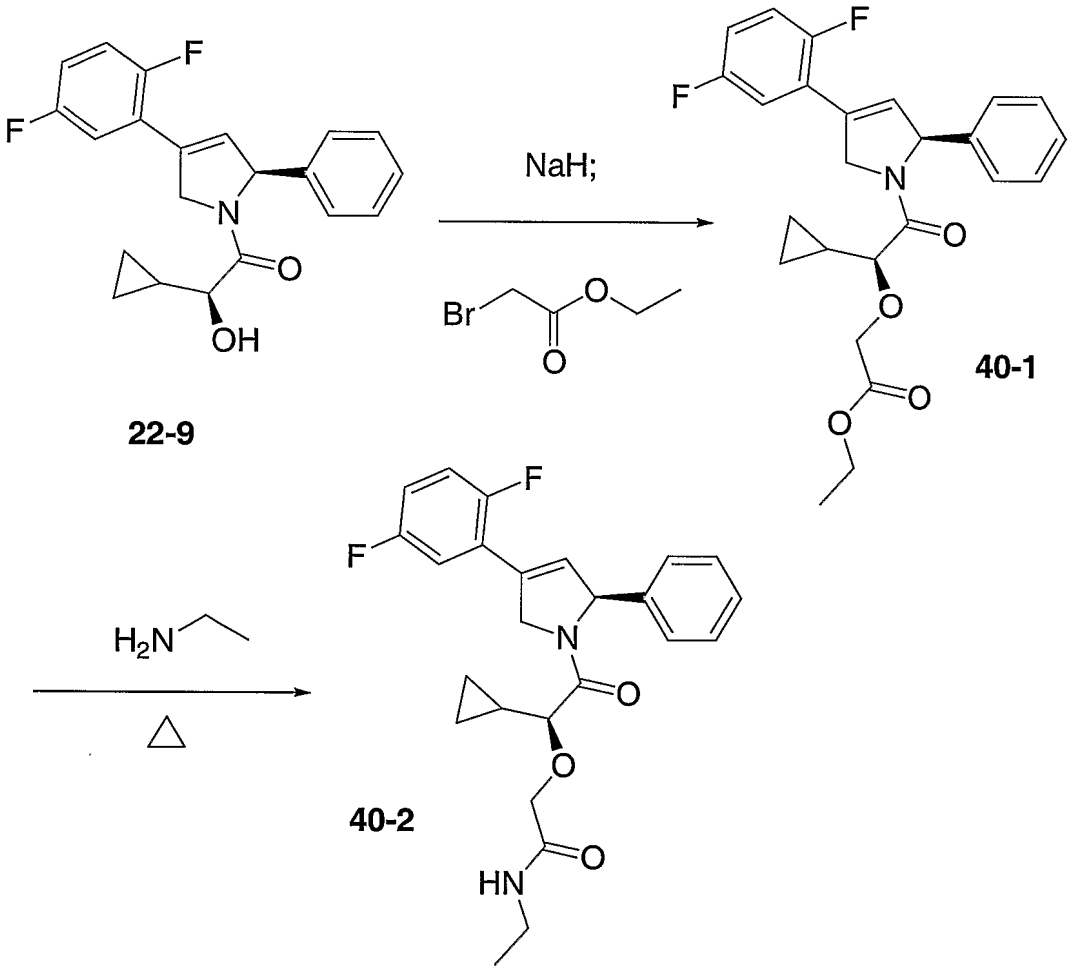
39-4		3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-N,N,2-トリメチルプロパンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 371.4 実測値, 371.2 計算値.
39-5		4-{3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパノイル}モルホリン	LRMS *m/z* (M+H) 399.3 実測値, 399.2 計算値.
39-6		1-{3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパノイル}-4-(メチルスルホニル)ピペラジン	LRMS *m/z* (M+H) 476.5 実測値, 476.2 計算値.

39-7		1-{3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパノイル}ピペリジン-4-オール	LRMS *m/z* (M+H) 413.5 実測値, 413.2 計算値.
39-8		3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパン酸メチル	LRMS *m/z* (M+H) 439.6 実測値, 439.2 計算値.

【０３９７】

【化７６】

図式40



【０３９８】

段階１：（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）酢酸エチル（４０－１）

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエタノール（２２－９、１５０ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃に冷却して、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のＮａＨ（１２ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液で処理し、その後、１０分間攪拌した。ブロモ酢酸エチル（０．０７８ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ、１．１当量）をその栗色の反応混合物に添加して、得られた混合物を０℃で５分間攪拌し、その後、２３℃に温めて、３０分間攪拌した。その黄色の反応混合物を水（６５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２ｘ６０ｍＬ）とで分配し、併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を逆相液体クロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡ存在下での、アセトニトリル／H_2O）によって精製して、（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）酢酸エチル（４０－１）を淡黄色の油として生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）主回転異性体：δ７．２２－７．３９（ｍ，５Ｈ），６．９３－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．４２（ｂｒ　ｓ），５．８７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），４．９３（ｂｒｓ，２Ｈ），４．２９（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），３．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），３．４１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），１．１８（ｔ

，３Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），０．６１（ｍ，４Ｈ）。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４４２．４実測値、４４２．５要求値。

【０３９９】

段階２：２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－Ｎ－エチルアセトアミド（４０－２）

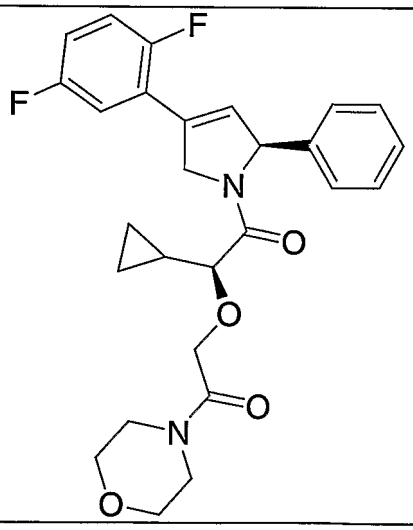
メタノール（１ｍＬ）中の（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）酢酸エチル（４０－１、１６ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）およびエチルアミン（１０当量）の溶液を封管内で２０時間、７５℃で加熱した。その反応混合物を濃縮し、その後、逆相液体クロマトグラフィー（アセトニトリル／０．１％ＴＦＡが存在するH_2O）によって精製して、２－（｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝オキシ）－Ｎ－エチルアセトアミド（４０－２）を淡黄色の油として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４４１．５実測値、４４１．５要求値。

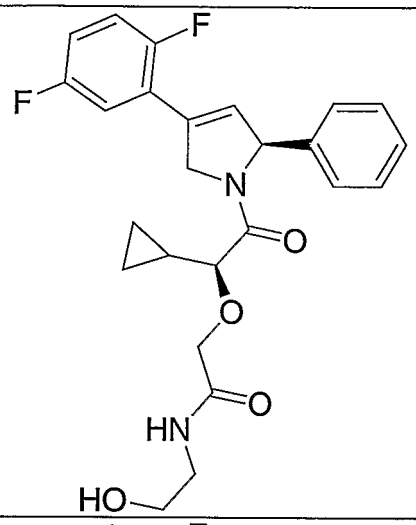
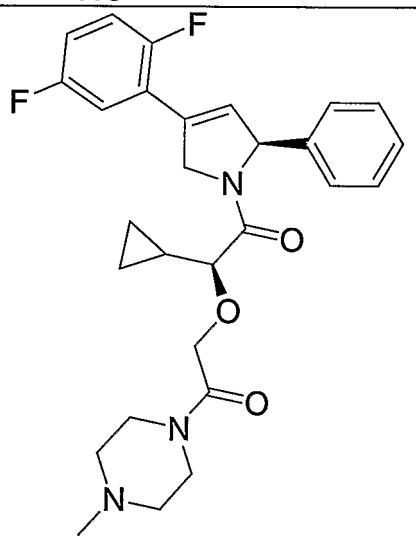
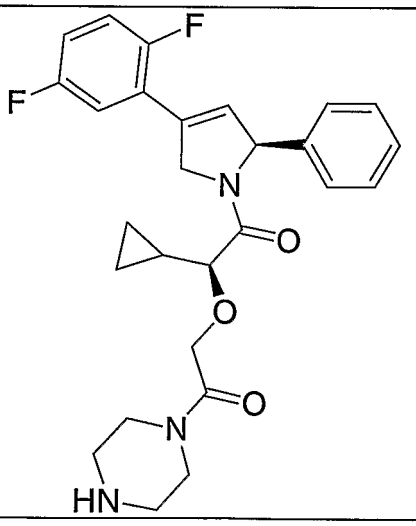
【０４００】

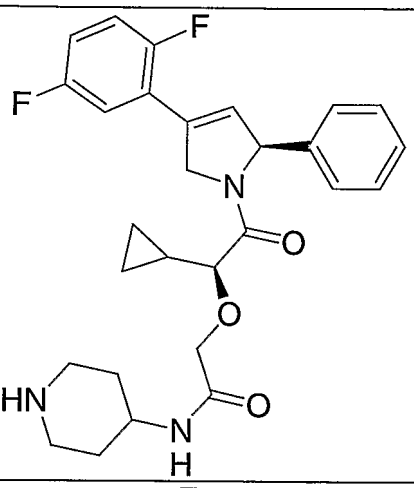
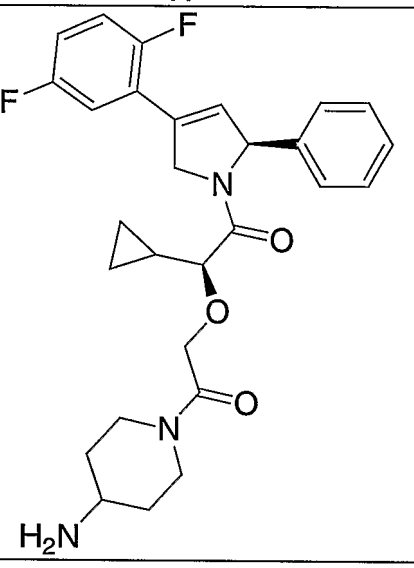
以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。すべての化合物をＴＦＡ塩として単離した。

【０４０１】

【表３１】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
40-3		4-({(1S)-1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-[(2S)-4-(2,5-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-2-ﾌｪﾆﾙ-2,5-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-ﾋﾟﾛｰﾙ-1-ｲﾙ]-2-ｵｷｿｴﾄｷｼ}ｱｾﾁﾙ)ﾓﾙﾎﾘﾝ	LRMS *m/z* (M+H) 483.5 実測値, 483.2 計算値.

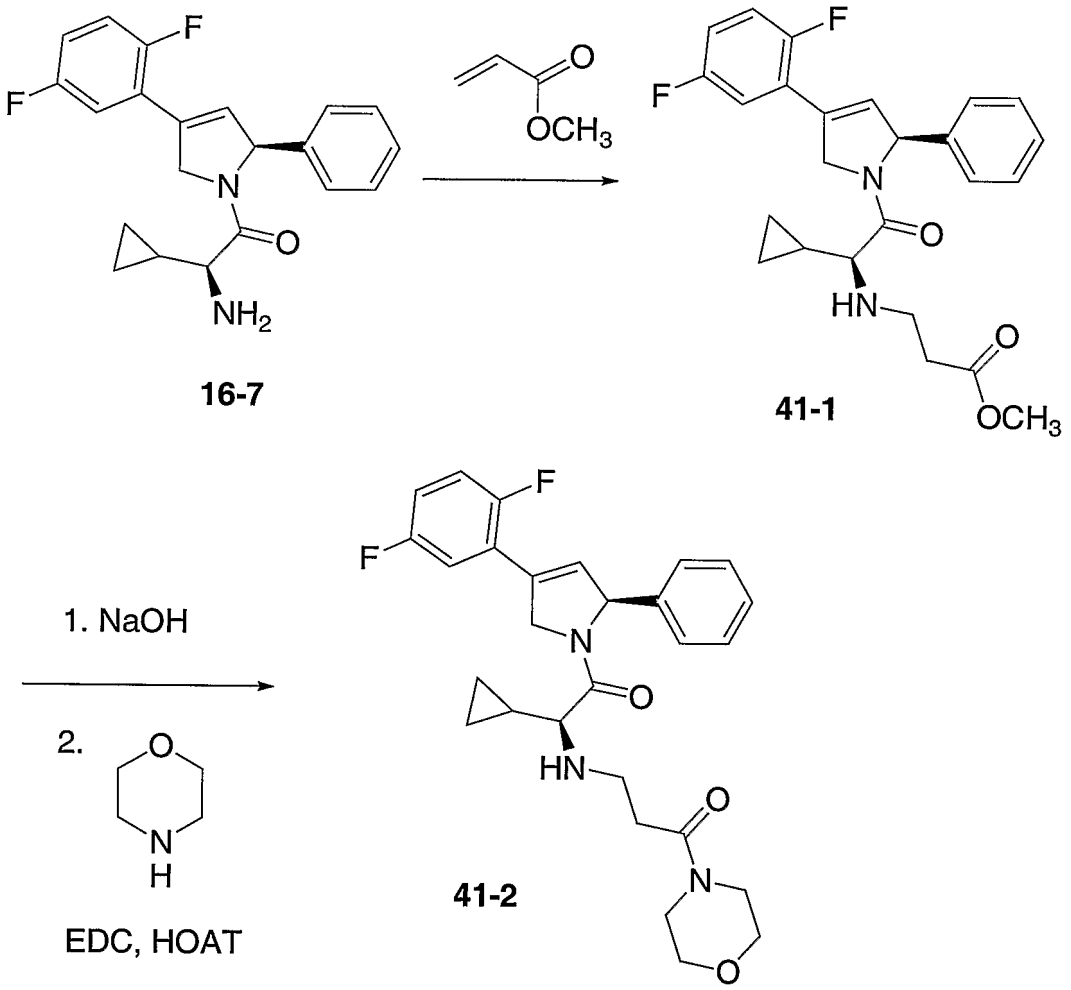
40-4		2-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエトキシ}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 457.4 実測値, 457.2 計算値.
40-5		1-({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエトキシ}アセチル)-4-メチルピペラジン	LRMS *m/z* (M+H) 496.6 実測値, 496.2 計算値.
40-6		1-({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエトキシ}アセチル)ピペラジン	LRMS *m/z* (M+H) 482.6 実測値, 482.2 計算値.

40-7		2-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエトキシ}-N-ピペリジン-4-イルアセトアミド	LRMS *m/z* (M+H) 496.6 実測値, 496.2 計算値.
40-8		1-({(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエトキシ}アセチル)ピペリジン-4-アミン	LRMS *m/z* (M+H) 496.6 実測値, 496.2 計算値.

【０４０２】

【化７７】

図式41



【０４０３】

段階１：Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－β－アラニン酸メチル（４１－１）

エタノールとジオキサンの１：１混合物（１０ｍＬ）中の｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝アミン（１６－７、１００ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ、１当量）およびアクリル酸メチル（０．０７６ｍＬ、０．８５ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液を８５℃で２０時間加熱した。その反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－β－アラニン酸メチル（４１－１）を無色の油として生じた。これは、時が経つにつれて凝固して白色の固体になった。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４４１．４実測値、４４１．２要求値。

【０４０４】

段階２：Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロパン－１－アミン（４１－２）

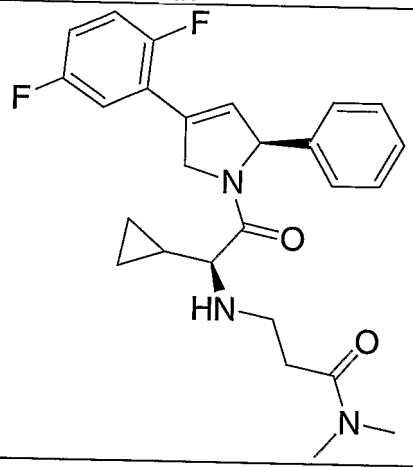
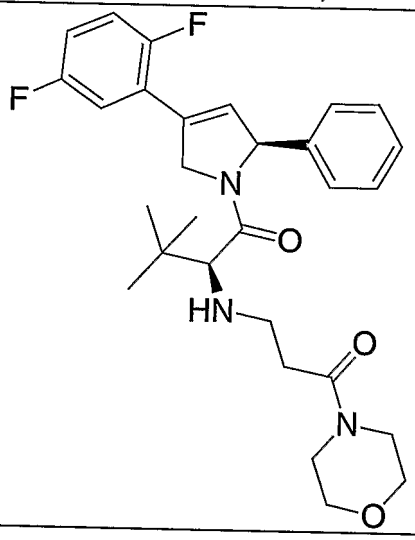
ｔ－ＢｕＯＨ（４ｍＬ）中のＮ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－β－アラニン酸メチル（４０－１、８４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、１当量）および水酸化ナトリウム（１Ｎ、０．５７ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液を２３℃で４時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、残留物を、１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ４にしたブラインと酢酸エチル（２ｘ４０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。ＤＭＦ（２ｍＬ）中のその残留物、モルホリン（０．０８３ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ、５．０当量）、塩酸１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣ、７３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、２．０当量）および１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（５２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液を５０℃で２０時間加熱した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチル（２ｘ３０ｍＬ）とで分配した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を逆相ＬＣ（０．１％ＴＦＡ存在下での、H_2O／CH_3CNの勾配）によって精製し、所望の画分を重炭酸ナトリウム飽和溶液と酢酸エチルとで分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Ｎ－｛（１Ｓ）－１－シクロプロピル－２－［（２Ｓ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－フェニル－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル］－２－オキソエチル｝－３－モルホリン－４－イル－３－オキソプロパン－１－アミン（４１－２）を白色の泡沫として生じた。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）４９６．５実測値、４９６．２要求値。

【０４０５】

以下の化合物は、上記の手順の簡単な変形によって調製した。

【０４０６】

【表３２】

化合物	構造	名称	LRMS *m/z* (M+H)
41-3		N3-{(1S)-1-シクロプロピル-2-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-2-オキソエチル}-N1,N1-ジメチル-β-アラニンアミド	LRMS *m/z* (M+H) 454.5実測値,454.2計算値.
41-4		((1S)-1-{[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル)(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)アミン	LRMS *m/z* (M+H) 512.5実測値,512.3計算値.

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Merck & Co., Inc.
Arrington, Kenneth L.
Coleman, Paul J.
Cox, Christopher D.
Fraley, Mark E.
Garbaccio, Robert M.
Hartman, George D.
Hoffman, William F.
Tasber, Edward S.

<120> MITOTIC KINESIN INHIBITORS

<130> 21114Y

<150> 60/388,621
<151> 2002-06-14

<150> 60/403,830
<151> 2002-08-15

<150> 60/426,940
<151> 2002-11-15

<150> 60/458,318
<151> 2003-03-28

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely Synthetic Oligonucleotide

<400> 1
gcaacgatta atatggcgtc gcagccaaat tcgtctgcga ag 42

<210> 2
<211> 60
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Completely Synthetic Oligonucleotide

<400> 2
gcaacgctcg agtcagtgat gatggtggtg atgctgattc acttcaggct tattcaatat 60

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	403/04	
C07D 403/06	*(2006.01)*	C07D	403/06	
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
C07D 409/06	*(2006.01)*	C07D	409/06	
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D	413/12	
C07D 417/04	*(2006.01)*	C07D	417/04	
C07D 417/06	*(2006.01)*	C07D	417/06	
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12	
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K 31/4045	*(2006.01)*	A61K	31/4045	
A61K 31/4155	*(2006.01)*	A61K	31/4155	
A61K 31/4178	*(2006.01)*	A61K	31/4178	
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K	31/4196	
A61K 31/42	*(2006.01)*	A61K	31/42	
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K	31/4245	
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K	31/427	
A61K 31/4535	*(2006.01)*	A61K	31/4535	
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454	
A61K 31/4725	*(2006.01)*	A61K	31/4725	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K	31/541	
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	H
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１０５

(31)優先権主張番号 60/426,940
(32)優先日 平成14年11月15日(2002.11.15)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/458,318
(32)優先日 平成15年3月28日(2003.3.28)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(72)発明者 アリントン，ケネス・エル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 コールマン，ポール・ジエイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者 コツクス，クリストフアー・デイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６

(72)発明者　フラリー，マーク・イー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者　ガルバツチオ，ロバート・エム
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者　ハートマン，ジヨージ・デイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者　ホフマン，ウイリアム・エフ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者　タスバー，エドワード・エス
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

審査官　福井　悟

(56)参考文献　特表２００５－５３３０６３（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５２６０９１（ＪＰ，Ａ）
Journal of Organic Chemistry，１９９６年，61,14，4756-4763
Tetrahedron Letters，１９９９年，40,50，8785-8788

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 203/00-209/96
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-33/44
CA/REGISTRY(STN)